

⑤

Int. Cl.:

C 07 d, 31/32

A 61 k, 27/00

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

⑥

Deutsche Kl.: 12 p, 1/01
30 h, 2/36

⑩

Offenlegungsschrift 2059 358

⑪

Aktenzeichen: P 20 59 358.2

⑫

Anmeldetag: 2. Dezember 1970

⑬

Offenlegungstag: 9. Juni 1971

Ausstellungsriorität: —

⑭ Unionspriorität

⑮ Datum: 3. Dezember 1969

⑯ Land: V. St. v. Amerika

⑰ Aktenzeichen: 881922

⑲ Bezeichnung: Pyridon- und Thiopyridonderivate, die als entzündungshemmende Mittel geeignet sind

⑳ Zusatz zu: —

㉑ Ausscheidung aus: —

㉒ Anmelder: Merck & Co. Inc., Rahway, N. J. (V. St. A.)

Vertreter: Abitz, W., Dr.-Ing.; Morf, D. F., Dr.; Brauns, H.-A., Dipl.-Chem.
Dr. rer. nat.; Patentanwälte, 8000 München

㉓ Als Erfinder benannt: Shen, Tsung-Ying; Walford, Gordon Lyn; Witzel, Bruce Edward;
Westfield, N. J. (V. St. A.)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

2059358

Patentanwälte

Dr. Ing. Walter Abitz
Dr. Dieter F. Morf
Dr. Hans-A. Brauns
8 München 86, Postfach 28

2. Dezember 1970
12671

MERCK & CO, INC.

126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065, V. St. A.

Pyridon- und Thiopyridonderivate, die als
entzündungshemmende Mittel geeignet sind

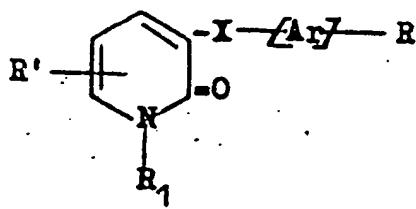
Die vorliegende Erfindung betrifft neue 3-substit.-2-Pyridone und -Thiopyridone sowie Verfahren zum Herstellen dieser Verbindungen. Es wird auch ein Behandlungsverfahren beschrieben, bei dem von 2-Pyridonen und -Thiopyridonen einer neuartigen Klasse als Heilmitteln und als therapeutischen Mitteln Gebrauch gemacht wird. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen entzündungshemmende Wirksamkeit und machen ein Verfahren zum Behandeln von Entzündungen verfügbar. Sie weisen auch einen wirksamen Grad an antipyretischer und analgetischer Aktivität auf.

In den vergangenen zwei Jahrzehnten wurden viele Untersuchungen angestellt, um entzündungshemmende Heilmittel zu entwickeln. Als Ergebnis dieser Forschungstätigkeit wurden viele neue Heilmittel synthetisiert, von denen die meisten Steroide der 11-oxygenierten Pregnanreihe waren.

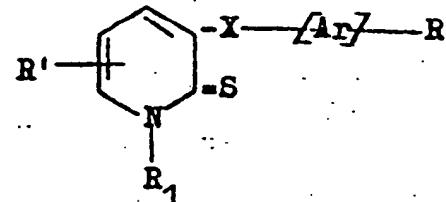
Es wurde gefunden, dass die erfindungsgemässen 3-substit.-2-Pyridone und -Thiopyridone ihrer Struktur nach keine Steroide sind und wertvolle, entzündungshemmende Mittel darstellen.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue chemische Verbindungen, welche einen Phenyl- oder substituierten Phenylrest enthalten, der über eine Kohlenstoff- oder Heteroatombindung an die 3-Stellung eines 2-Pyridon- oder eines 2-Thiopyridon-Ringes geknüpft ist.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein neues Verfahren zum Behandeln von Entzündungen mittels therapeutischen Mitteln, gemäss dem Menschen oder Tieren, wie Pferden, Hunden, Katzen, Schafen usw., eine 3-substit.-2-Pyridon- oder 3-substit.-2-Thiopyridon-Verbindung verabreicht wird, welche den in den Fig. I und II gezeigten Strukturformeln entspricht.



I



II

Hierin bedeuten:

Ar irgendeine benzoloide oder nicht-benzoloide, aromatenähnliche Struktur (vorzugsweise Phenyl), die einen oder mehr R-Substituenten enthält, die in irgendeiner Stellung des Ringes sich befinden können;

R Wasserstoff, Alkyl (vorzugsweise Niedrigalkyl, wie Methyl, Äthyl, Propyl usw.), Halogen (wie Fluor, Chlor,

Brom usw.), Hydroxy, Alkoxy (vorzugsweise Niedrigalkoxy, wie Methoxy, Äthoxy, Propoxy usw.), Halogenalkyl (vorzugsweise Halogen niedrigalkyl, wie Fluormethyl, Trichlormethyl, Trifluormethyl usw.), Aryl (vorzugsweise Phenyl, Naphthyl, substituiertes Phenyl, wie Hydroxyphenyl, Halogenphenyl, Alkoxyphenyl usw.); Nitro, Amino, Acylamino (wie Acetylamino usw.), Alkylamino, (vorzugsweise Niedrigalkylamino, wie Methylamino, Äthylamino usw.) oder Dialkylamino (vorzugsweise Diniedrigalkylamino, wie Dimethylamino, Diäthylamino usw.); R' Wasserstoff oder Alkyl (vorzugsweise Niedrigalkyl, wie Methyl, Äthyl, Propyl usw.);

X -CH₂-,
 -CH₂CH₂-,
 -CH-CH-,
 -C≡C-,
 -O-,
 -S-,

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}$$
,

$$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{S} \end{array}$$
,
 -NH- oder
 -NR"-;

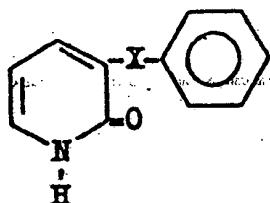
R₁ Wasserstoff, Alkyl (vorzugsweise Niedrigalkyl, wie Methyl, Äthyl, Propyl usw.), Alkenyl (vorzugsweise Niedrigalkenyl, wie Vinyl, Allyl, Methallyl usw.), Alkinyl (vorzugsweise Niedrigalkinyl, wie Äthinyl, Methylbutinyl usw.), Aralkyl (vorzugsweise Arniedrigalkyl, wie Benzyl usw.), Aryl (vorzugsweise Phenyl oder substituiertes Phenyl, wie Hydroxyphenyl, Halogenphenyl, Anisyl usw.), Hydroxyalkyl (vorzugsweise Hydroxyniedrigalkyl, wie Hydroxyäthyl, Hydroxypropyl usw.), Aminoalkyl (vorzugsweise Aminoniedrigalkyl, wie Aminomethyl, Aminoäthyl usw.) oder Dialkylaminoalkyl (vor-

zugsweise Diniedrigalkylaminoniedrigalkyl, wie Diäthylaminoäthyl usw.); und
R" Alkyl (vorzugsweise Niedrigalkyl, wie Methyl, Äthyl usw.), Aralkyl (vorzugsweise Arniedrigalkyl, wie Benzyl usw.) oder Acyl (wie Acetyl usw.).

Die bevorzugteren Verbindungen für ein Verfahren zum Behandeln von Entzündungen und für die Verwendung in therapeutischen Mitteln umfassen diejenigen Verbindungen der Strukturformeln I und II, in denen bedeuten:

Ar Phenyl;
R Wasserstoff,
 Alkyl,
 Halogen,
 Hydroxy,
 Alkoxy,
 Halogenalkyl,
 Nitro,
 Amino,
 Alkylamino oder
 Dialkylamino;
R' Wasserstoff;
X $-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{O}-$
 $-\text{S}-$,
 O
 $-\text{S}-$,
 $\text{O} \text{ O}$
 $-\text{S}-$ oder
 $-\text{NH}-$; und
R₁ Wasserstoff,
 Alkyl,
 Aralkyl,
 Aryl oder
 Dialkylaminoalkyl.

Die bevorzugtesten Verbindungen zum Behandeln von Entzündungen und zur Verwendung als therapeutische Mittel umfassen diejenigen Verbindungen der Strukturformel III:



III

in der bedeutet:

X -CH=CH-,

-O-,

-S-,

-S=O-,

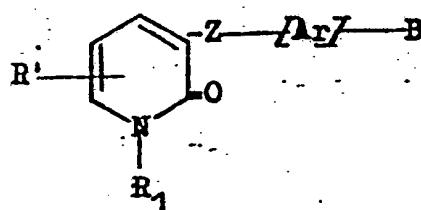
-S-,

-NH-,

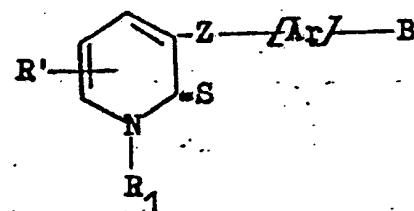
oder

-NH-.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin eine neue Klasse von chemischen Verbindungen der Strukturformeln IV und V:



IV



V

in denen bedeuten:

- Ar irgendeine benzoloide oder nicht-benzoloide, aromaten-ähnliche Struktur (vorzugsweise Phenyl), die einen oder mehr R-Substituenten enthält, welche sich in irgendeiner Stellung am Ring befinden können;
- B Wasserstoff, Alkyl (vorzugsweise Niedrigalkyl, wie Methyl, Äthyl, Propyl usw.), Halogen (wie Fluor, Chlor, Brom usw.), Hydroxy, Alkoxy (vorzugsweise Niedrigalkoxy, wie Methoxy, Äthoxy, Propoxy usw.), Halogenalkyl (vorzugsweise Halogenniedrigalkyl, wie Fluormethyl, Trichlormethyl, Trifluormethyl usw.), Aryl (vorzugsweise Phenyl, Naphthyl, substituiertes Phenyl, wie Hydroxyphenyl, Halogenphenyl, Alkoxyphenyl usw.), Nitro, Amino, Acylamino (wie Acetylamino usw.), Alkylamino (vorzugsweise Niedrigalkylamino, wie Methylamino, Äthylamino usw.) oder Dialkylamino (vorzugsweise Diniedrigalkylamino, wie Dimethylamino, Diäthylamino usw.);
- R' Wasserstoff oder Alkyl (vorzugsweise Niedrigalkyl, wie Methyl, Äthyl, Propyl usw.);
- Z $-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{C}\equiv\text{O}-$,
 $-\text{O}-$,
 $-\text{NH}-$ oder
 $-\text{NR}''-$;
- R₁ Wasserstoff, Alkyl (vorzugsweise Niedrigalkyl, wie Methyl, Äthyl, Propyl usw.), Alkenyl (vorzugsweise Niedrigalkenyl, wie Vinyl, Allyl, Methallyl usw.), Alkinyl (vorzugsweise Niedrigalkinyl, wie Äthinyl, Methylbutinyl usw.), Aralkyl (vorzugsweise Arniedrigalkyl, wie Benzyl usw.), Aryl (vorzugsweise Phenyl oder substituiertes Phenyl, wie Hydroxyphenyl, Halogenphenyl, Anisyl usw.), Hydroxyalkyl (vorzugsweise Hydroxyniedrigalkyl, wie Hydroxyäthyl, Hydroxypropyl usw.).

109824/62257

2059358

12671

Aminoalkyl (vorzugsweise Aminoniedrigalkyl, wie Amino-methyl, Aminoäthyl usw.) oder Dialkylaminoalkyl (vorzugsweise Diniedrigalkylaminoniedrigalkyl, wie Diäthylaminoäthyl usw.); und
R" Alkyl (vorzugsweise Niedrigalkyl, wie Methyl, Äthyl usw.), Aralkyl (vorzugsweise Arniedrigalkyl, wie Benzyl usw.) oder Acyl (wie Acetyl usw.).

Die bevorzugteren Verbindungen der vorliegenden Erfindung umfassen diejenigen Verbindungen der Strukturformeln IV und V, in denen bedeuten:

A: Phenyl;
B: Wasserstoff,
Alkyl,
Halogen,
Hydroxy,
Alkoxy,
Halogenalkyl,
Nitro,
Amino,
Alkylamino oder
Dialkylamino;

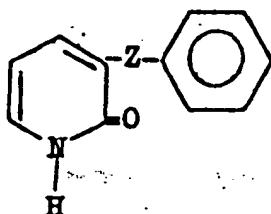
R': Wasserstoff;

Z: $-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}-\text{CH}-$,
 $-\text{O}-$ oder
 $-\text{NH}-$; und

R₁: Wasserstoff,
Alkyl,
Aralkyl,
Aryl oder
Dialkylaminoalkyl.

Die bevorzugtesten Verbindungen der vorliegenden Erfindung umfassen diejenigen Verbindungen der Strukturformel VI:

109824/7-2257



VI

in der bedeutet:

- Z -CH₂-,
- CH=CH-,
- O- oder
- NH-.

In der pharmakologischen Technik ist es wohl bekannt, dass nicht-toxische Säureadditionssalze von pharmakologisch aktiven Aminverbindungen sich hinsichtlich ihrer Wirksamkeiten nicht von ihren freien Basen unterscheiden. Die Zweckmässigkeit der Salze ergibt sich lediglich unter Berücksichtigung der Löslichkeit.

Die erfindungsgemässen Amine können durch übliche, zum Stand der Technik gehörende Methoden leicht in ihre nicht-toxischen Säureadditionssalze übergeführt werden. Die erfindungsgemässen nicht-toxischen Salze sind diejenigen Salze, deren Säurebestandteil in den beabsichtigten Dosierungen pharmakologisch annehmbar ist; zu derartigen Salzen gehören die aus Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Oxalsäure, Glycolsäure, Milchsäure, Salicylsäure usw. hergestellten Salze.

Dem Fachmann ist es weiterhin geläufig, dass die nachstehende Reste bei der praktischen Durchführung der vorliegenden Er-

findung verwendet werden können:

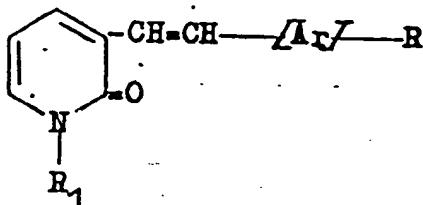
Ar in der Bedeutung von Naphthyl;
 R in der Bedeutung von Alkenyl (vorzugsweise Niedrigalkenyl, wie Vinyl, Allyl usw.), Acyl (wie Acetyl, Propionyl, Benzoyl usw.), Cyano, Carboxy, Carbalkoxy (vorzugsweise Carboniedrigalkoxy, wie Carbomethoxy, Carbäthoxy usw.), Carbamyl, Dialkylsulfamyl (vorzugsweise Diniedrigalkylsulfamyl, wie Dimethylsulfamyl), Acyloxy (wie Acetoxy, Propionoxy usw.), Mercapto, Alkylthio (vorzugsweise Niedrigalkylthio, wie Methylthio, Äthylthio usw.), Alkylsulfonyl (vorzugsweise Niedrigalkylsulfonyl, wie Methylsulfonyl), Alkylsulfinyl (vorzugsweise Niedrigalkylsulfinyl, wie Methylsulfinyl), Sulfonamido, Sulfamido, Alkylaminoalkyl (vorzugsweise Niedrigalkylamino-niedrigalkyl, wie Methylaminomethyl, Äthylaminomethyl usw.), Hydroxyalkyl (vorzugsweise Hydroxyniedrigalkyl, wie Hydroxymethyl, Hydroxyäthyl, Hydroxypropyl usw.), Alkoxyalkyl (vorzugsweise Niedrigalkoxyniedrigalkyl, wie Methoxymethyl, Methoxyäthyl, Äthoxyäthyl, Äthoxypropyl usw.), Mercaptoalkyl (vorzugsweise Mercapto-niedrigalkyl, wie Mercaptomethyl, Mercaptoäthyl usw.), Alkylmercaptoalkyl (vorzugsweise Niedrigalkylmercapto-niedrigalkyl, wie Methylmercaptomethyl, Äthylmercaptoäthyl, Äthylmercaptopropyl usw.), Aralkyl (wie Benzyl, Phenäthyl usw.), Aryloxy oder Aralkoxy; und

R₁ in der Bedeutung von Aralkenyl (vorzugsweise Arniedrigalkenyl, wie Phenylpropenyl, Phenylbutenyl usw.); und

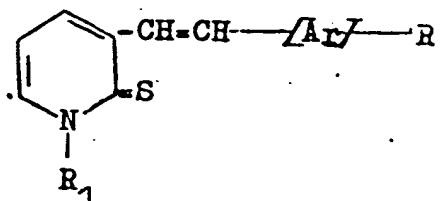
R' in der Bedeutung von Alkenyl (vorzugsweise Niedrigalkenyl, wie Vinyl, Allyl, Methallyl usw.), Alkinyl (vorzugsweise Niedrigalkinyl, wie Äthinyl, Methylbutinyl usw.), Aryl (vorzugsweise Phenyl oder substituiertes Phenyl, wie Tollyl, Halogenphenyl, Anisyl usw.), Aminoalkyl (vorzugsweise Aminoniedrigalkyl, wie Aminomethyl, Aminoäthyl usw.), Dialkylaminoalkyl (vorzugsweise Diniedrigalkylamino-niedrigalkyl, wie Diäthylamino-

äthyl usw.) oder Aralkenyl (vorzugsweise Arniedrigalkenyl, wie Phenylpropenyl, Phenylbutenyl usw.).

Die Verbindungen der Formeln VII und VIII



VII



VIII

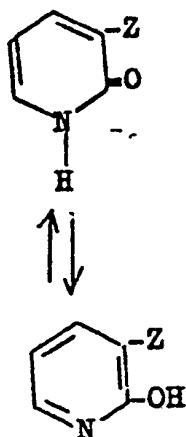
in denen Ar, R und R₁ die oben angegebenen Bedeutungen haben, können als geometrische Isomere auftreten. Beispielsweise kann 3-Styryl-2^{1H}/pyridon in einer *cis*-Form, in welcher der Arylring und der Pyridonring an derselben Seite der Doppelbindung stehen, und in einer *trans*-Form vorliegen, in welcher der Arylring und der Pyridonring an gegenüberliegenden Seiten der Doppelbindung stehen. Es versteht sich, dass die verschiedenen geometrischen Isomeren der Formeln VII und VIII in den Bereich der vorliegenden Erfindung fallen.

Repräsentative Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind die folgenden:

- 3-Phenoxy-2^{1H}/pyridon
- 3-(p-Chlorphenoxy)-2^{1H}/pyridon
- 3-(p-Nitrophenoxy)-1^{1H}/pyridon
- 3-Benzyl-2^{1H}/pyridon
- 1-Methyl-3-phenoxy-2^{1H}/pyridon
- 4-Methyl-3-phenoxy-2^{1H}/pyridon
- cis*-3-Styryl-2^{1H}/pyridon

trans-3-Styryl-2/ 1H /pyridon
 3-(N-Phenylbenzamido)-2/ 1H /pyridon
 3-Anilino-2/ 1H /pyridon
 trans-3-(o-Chlorstyryl)-2/ 1H /pyridon
 1-(β -Dimethylaminopropyl)-3-anilino-2/ 1H /pyridon
 3-(o-Tolyloxy)-2/ 1H /pyridon
 3-(p-Trifluormethylphenoxy)-2/ 1H /pyridon
 3-(o-Methylanilino)-2/ 1H /pyridon
 3-Phenylthio-2/ 1H /pyridon
 1-Acetyl-3-benzyl-2/ 1H /pyridon
 1-Phenyl-3-benzyl-2/ 1H /pyridon
 1-Dimethylaminoäthyl-3-phenoxy-2/ 1H /pyridon
 3-Phenoxy-2/ 1H /thiopyridon
 3-(o-Tolyloxy)-2/ 1H /thiopyridon
 3-(p-Nitrobenzoyl)-2/ 1H /thiopyridon
 3-(p-Fluorstyryl)-2/ 1H /thiopyridon
 3-(p-Chlorphenylsulfonyl)-2/ 1H /pyridon
 3-(Phenylsulfinyl)-2/ 1H /pyridon

Es versteht sich weiterhin, dass die erfindungsgemässen Verbindungen in verschiedenen tautomeren Strukturen existieren können, insbesondere wenn R_1 für H steht, z. B. als:



Hierbei steht Z für -X—~~Ar~~—R. Diese tautomeren Verbindungen fallen ebenfalls in den Bereich der vorliegenden Erfindung.

Eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zum Behandeln einer Krankheit, die symptomatisch durch Schmerzen, Fieber und/oder Entzündung gekennzeichnet ist und gemäss diesem Behandlungsverfahren werden etwa 5 bis 500 mg der Pyridon- oder Thiopyridonverbindung täglich in einer Einheitsdosierungsform verabreicht. Auf Kilogramm-Basis werden vorzugsweise etwa 0,5 mg/kg bis 70 mg/kg je Tag der erfindungsgemässen Pyridone oder Thiopyridone verwendet.

Angesichts der Tatsache, dass die neuartigen Verbindungen der vorliegenden Erfindung entzündungshemmende, analgetische und antipyretische Wirksamkeit ausüben, sind sie im allgemeinen für eine grosse Vielfalt von Zuständen bei Säugetieren angezeigt, wo ein oder mehrere der Symptome Entzündung, Fieber und Schmerzen auftreten. Beispielhaft für solche Zustände sind rheumatische Erkrankungen, z. B. rheumaartige Arthritis, Osteoarthritis und andere degenerative Gelenkerkrankungen, psoriatische Arthritis, Wirbelsäulenversteifung, Gicht und rheumatisches Fieber; Rheumatismus des weichen Gewebes, z. B. Sehnenentzündung, Periarthritis und Periostitis; akuter Muskelrheumatismus, z. B. Ischias und dgl.; die Behandlung von Schmerzen nach Frakturen, von Schmerzen und Entzündungen, die mit zahnchirurgischen Eingriffen einhergehen und dgl., Zustände von Humanerkrankungen und Tiererkrankungen, welche die vorstehenden Symptome zeigen und die Verwandlung eines entzündungshemmenden, analgetischen und/oder antipyretischen pharmazeutischen Mittels verlangen.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können in einer für die

orale Verwendung geeigneten Form, z. B. als Tabletten, wässrige oder ölige Suspensionen, dispergierbare Pulver oder Körner, Emulsionen, harte oder weiche Kapseln oder Syrups oder Elixiere, vorliegen. Für die orale Verwendung bestimmte Mittel können gemäss irgendeiner Methode hergestellt werden, die in der Literatur für die Herstellung von pharmazeutischen Mitteln bekannt ist, und derartige Mittel können ein oder mehrere Mittel enthalten, und zwar Süßstoffe, Geschmacksstoffe, Farbstoffe und Konservierungsmittel, um ein pharmazeutisch angenehmes und wohlschmeckendes Präparat bereitzustellen. Mischungen, welche den aktiven Pyridon- und Thiopyridon-Bestandteil im Gemisch mit nicht-toxischen, pharmazeutisch-annehmbaren Trägern enthalten, sind für die Herstellung von Tabletten geeignet. Diese Träger können beispielsweise inerte Verdünnungsmittel, z. B. Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Lactose, Calciumphosphat oder Natriumphosphat; Granulierungsmittel und Auflockerungsmittel, z. B. Maisstärke oder Alginsäure; Bindemittel, z. B. Stärke, Gelatine oder Akazie; und Schmiermittel, z. B. Magnesiumstearat, Stearinsäure oder Talkum, sein. Die Tabletten können unüberzogen sein, oder sie können nach bekannten Methoden überzogen werden, um ihren Zerfall und ihre Absorption im Magen-Darmtrakt zu verzögern und dadurch für eine anhaltende Wirkung über einen längeren Zeitraum hin zu sorgen.

Ansätze für die orale Verwendung können auch als Hart-Gelatinekapseln angeboten werden, in denen der aktive Bestandteil mit einem inerten, festen Verdünnungsmittel, z. B. Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Kaolin, vermischt ist, oder sie können als weiche Gelatinekapseln angeboten werden, in denen der aktive Bestandteil mit einem Ölmedium, z. B. Arachidöl, flüssigem Paraffin oder Olivenöl, gemischt ist.

Wässrige Lösungen, welche die aktiven Pyridone und Thiopyri-

12671

done enthalten, bilden eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung. Wenn gewünscht, können Träger, die für wässrige Suspensionen geeignet sind, verwendet werden. Diese Träger sind Suspendierungsmittel, z. B. Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon, Tragacanthgummi und Akaziengummi; Dispergierungsmittel oder Netzmittel können natürlich vorkommende Phosphatide, z. B. Lecithin; oder Kondensationsprodukte eines Alkylenoxids mit Fettsäuren, z. B. Polyoxyäthylenstearat; oder Kondensationsprodukte von Äthylenoxid mit langkettigen, aliphatischen Alkoholen, z. B. Heptadecaäthyleneoxy-cetanol; oder Kondensationsprodukte von Äthylenoxid mit partiellen Estern, die sich von Fettsäuren und einem Hexit ableiten, z. B. Polyoxyäthylensorbit-monooleat; oder Kondensationsprodukte von Äthylenoxid mit partiellen Estern, die sich von Fettsäuren und Hexitanhydriden ableiten, z. B. Polyoxyäthylene-sorbitan-monooleat, sein. Die genannten wässrigen Suspensionen können auch ein oder mehrere Konservierungsmittel, z. B. Äthyl- oder n-Propyl- p-hydroxy-benzoat, einen oder mehrere Farbstoffe, einen oder mehrere Geschmacksstoffe und einen oder mehrere Süßstoffe, wie Saccharose, enthalten.

Ölige Suspensionen können durch Suspendieren des aktiven Bestandteils in einem pflanzlichen Öl, z. B. Arachidöl, Olivenöl, Sesamöl oder Kokosnussöl, oder in einem Mineralöl, wie flüssigem Paraffin, angesetzt werden. Die ölichen Suspensionen können ein Verdickungsmittel, z. B. Bienenwachs, Hartparaffin oder Cetylalkohol, enthalten, Süßstoffe, wie die oben angegebenen, und Geschmacksstoffe können zugesetzt werden, um ein wohlschmeckendes, oral einzunehmendes Präparat bereitzustellen. Diese Mittel können durch Zusatz eines Antioxidans, wie Ascorbinsäure, konserviert werden.

In dispergierbaren Pulvern und Körnern, die für die Herstellung einer wässrigen Suspension durch Zusatz von Wasser ge-

12671

eignet sind, wird der aktive Bestandteil im Gemisch mit einem Dispergierungs- oder Netzmittel, Suspendierungsmittel oder einem oder mehreren Konservierungsmitteln bereitgestellt. Geeignete Dispergierungs- oder Netzmittel und Suspendierungsmittel sind beispielsweise die bereits oben erwähnten. Weitere Träger, z. B. Süsstoffe, Geschmacksstoffe und Farbstoffe, können ebenfalls zugegen sein.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können auch in Form von Öl-in-Wasser-Emulsionen vorliegen. Die ölige Phase kann ein pflanzliches Öl, z. B. Olivenöl oder Arachidöl, oder ein Mineralöl, z. B. flüssiges Paraffin oder Mischungen derselben, sein. Geeignete Emulgiermittel können die natürlich vorkommenden Gummis, z. B. Akaziengummi oder Tragacanthagummi, natürlich vorkommende Phosphatide, z. B. Sojabohnenlecithin, und Ester von partiellen Estern, die sich von Fettsäuren und Hexitanhydriden ableiten, z. B. Sorbitanmonooleat, und Kondensationsprodukte der genannten partiellen Ester mit Äthylenoxid, z. B. Polyoxyäthylen-sorbitanmonooleat, sein. Die Emulsionen können auch Süsstoffe und Geschmacksstoffe enthalten.

Sirups und Elixiere können mit Süsstoffen, z. B. Glycerin, Sorbit oder Saccharose, angesetzt werden. Derartige Ansätze können auch ein Demulgens, ein Konservierungsmittel und Geschmacksstoffe und Farbstoffe enthalten. Die pharmazeutischen Mittel können in Form eines sterilen, injizierbaren Präparates, z. B. einer sterilen, injizierbaren, wässrigen Suspension, vorliegen. Diese Suspension kann gemäss Methoden, die zum bekannten Stand der Technik gehören, unter Verwendung der oben erwähnten, geeigneten Dispergierungsmittel oder Netzmittel und Suspendierungsmittel angesetzt werden. Das sterile, injizierbare Präparat kann auch eine sterile, injizierbare Lösung oder Suspension in einem nicht-toxischen, parenteral-verträglichen Verdünnungsmittel oder Lö-

sungsmittel, z. B. eine Lösung in 1,3-Butandiol, sein.

Die erfindungsgemäßen Pyridone und Thiopyridone können auch in Form von Stuhlzäpfchen für die rektale Verabreichung des Heilmittels vorliegen. Die Herstellung dieser Stuhlzäpfchen kann erfolgen, indem das Heilmittel mit einem geeigneten, nicht-reizenden Träger vermischt wird, der bei gewöhnlichen Temperaturen fest, aber bei der Rektaltemperatur flüssig ist und daher im Rektum schmilzt und das Heilmittel freisetzt. Derartige Stoffe sind Kakaobutter und Polyäthylen-glykole.

Diese Verbindungen können weiterhin tablettiert oder in anderer Weise eingesetzt werden, so dass auf je 100 Gew.-teile des Mittels 5 bis 95 Gew.teile des aktiven Bestandteils und vorzugsweise 25 bis 85 Gew.teile des aktiven Bestandteils vorliegen. Die Dosierungseinheitsform enthält im allgemeinen etwa 100 mg bis etwa 500 mg des aktiven Bestandteils der oben angegebenen Formel.

Aus der vorstehenden Erörterung der Art und Weise der Formulierung geht hervor, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen oral, parenteral, lokal und rektal verabreicht werden können. Der Ausdruck parenteral umfasst im hier verwendeten Sinne subkutane Injektion, intravenöse, intramuskuläre oder intrasternale Injektion oder Infusionsmethoden.

Die Dosierungsvorschrift bei der Durchführung der erfindungsgemäßen Verfahren ist diejenige, welche maximale therapeutische Reaktion, bis Besserung erreicht ist, gewährleistet, und die Dosierung ist demnach die wirksame Mindestkonzentration, die Linderung ergibt. So sind die Dosierungen im allgemeinen diejenigen, welche bei der Behandlung von Erkrankungszuständen oder Symptomen, wie Entzündungen, Schmerzen und Fieber, therapeutisch wirksam sind. Im allge-

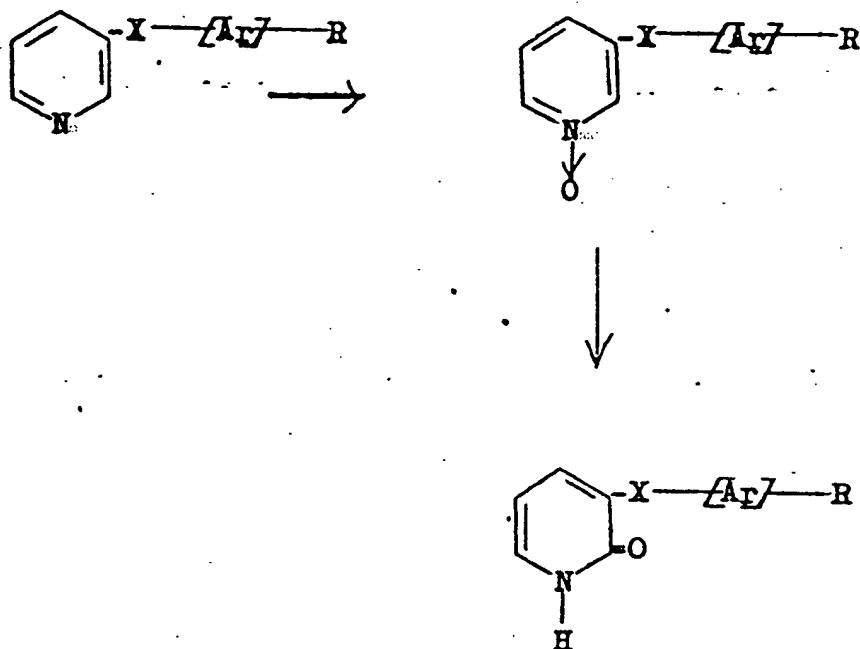
12671

meinen kann die tägliche Dosis zwischen etwa 0,5 mg/kg und 70 mg/kg liegen, wobei natürlich zu bedenken ist, dass bei der Auswahl der geeigneten Dosierung in jedem speziellen Falle das Gewicht, der allgemeine Gesundheitszustand und das Alter des Patienten und andere Faktoren, welche die Reaktion auf das Heilmittel beeinflussen können, berücksichtigt werden müssen.

Es wird erwartet, dass die erfindungsgemässen Pyridone und Thiopyridone im allgemeinen in Dosierungseinheiten von 5 bis 500 mg des aktiven Bestandteils verabreicht werden. Mittel, die wegen der Leichtigkeit der Verabreichung bevorzugt werden, liegen in einer Einheitsdosierungsform für die orale Verabreichung vor, z. B. als Tabletten oder Kapseln, die 25 bis 500 mg eines erfindungsgemässen Pyridons oder Thiopyridons enthalten.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können zweckmässigerweise nach der folgenden allgemeinen Methode hergestellt werden.

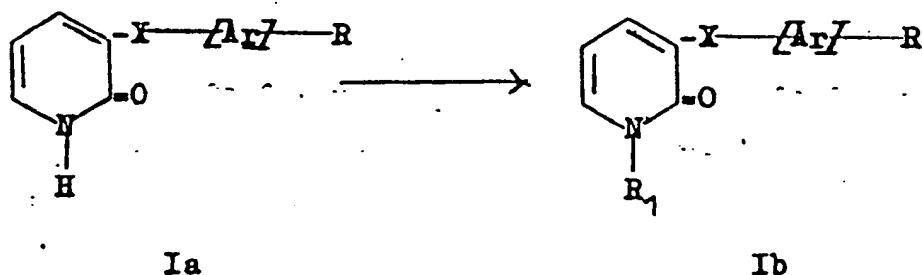
Die Behandlung des 3-substituierten Pyridins mit Peroxid, wie Wasserstoffperoxid, in einem sauren Medium führt zu dem 3-substituierten Pyridin-N-oxid. Dieses kann dann durch Erhitzen in Gegenwart eines Anhydrids, wie Essigsäureanhydrid, zu der 3-substit.-2^{1H}/Pyridon-Verbindung (Ia) umgelagert werden. Diese Reaktionsfolge kann durch die folgende Reaktionsgleichung dargestellt werden:



182

Hierbei haben die Symbole A_r , R und X die oben angegebenen Bedeutungen.

Durch die Umsetzung der 2-Pyridon-Verbindungen mit einer starken Base, wie Natriumhydrid, wird das 1-Stickstoffatom aktiviert. Die Zugabe eines aliphatischen oder aromatischen Mittels, wie eines aliphatischen Tosylats oder Halogenids, führt zu den N-substituierten Produkten (Ib). Die folgende Gleichung veranschaulicht diese Umsetzung:



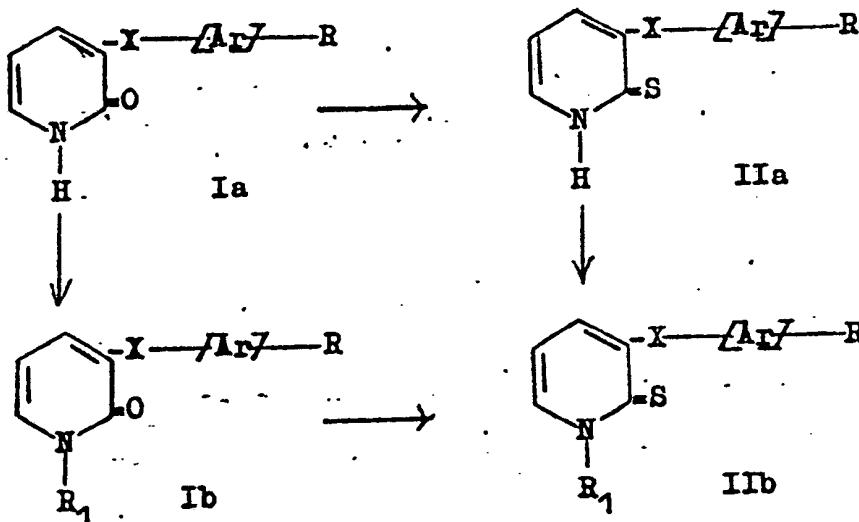
12671

Hierbei haben die Symbole Ar, R und X die oben angegebenen Bedeutungen und R₁ hat die oben beschriebene Bedeutung ausser Wasserstoff.

Die erfindungsgemässen 3-substit.-2/¹H-Thiopyridone können aus den entsprechenden 3-substit.-2/¹H-Pyridonen durch Erhitzen mit P₂S₅ hergestellt werden.

Die Umsetzung kann an den Verbindungen ausgeführt werden, die in der 1-Stellung (Ia) unsubstituiert sind, und man erhält dabei die 3-substit.-2/¹H-Thiopyridone (IIa), welche dann, wenn gewünscht, N-substituiert werden können (IIb). Die Produkte können auch aus denjenigen Verbindungen hergestellt werden, die bereits in der 1-Stellung (Ib) substituiert sind, und man erhält dabei die N-substit.-Thiopyridone (IIb).

Diese Umsetzungen werden durch die folgenden Gleichungen veranschaulicht:



Wenn an dem Pyridonring ein R'-Substituent erwünscht ist, können die oben beschriebenen Umsetzungen angewandt werden, wobei von dem geeigneten Ausgangsmaterial ausgegangen wird.

Die Ausgangsstoffe für die vorliegende Erfindung sind entweder bekannte Verbindungen, oder das Verfahren zu ihrer Herstellung wird in den Beispielen dieser Schrift beschrieben. Es werden geeignete Hinweise auf in der Literatur bekannte Arbeitsweisen aufgenommen.

Die erfindungsgemäßen Aminprodukte können nach in der Technik üblichen Methoden, um die Löslichkeitsverhältnisse in zweckmässiger Weise zu verbessern, leicht in ihre nicht-toxischen Säureadditionssalze umgewandelt werden. Die erfindungsgemäßen nicht-toxischen Salze umfassen diejenigen Salze, welche Säurebestandteile enthalten, die in den beabsichtigten Dosierungen pharmakologisch annehmbar sind. Zu derartigen Salzen gehören diejenigen, die aus Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Salicylsäure usw. hergestellt werden.

In geeigneter Weise substituierte, erwünschte Endprodukte, die verschiedene R-Substituenten aufweisen, können unter Anwendung geeigneter Reaktionen zur Umwandlung einer R-Gruppe in eine andere hergestellt werden. So kann beispielsweise eine Nitrogruppe zu einer Aminogruppe reduziert werden, die dann mono- oder dialkyliert werden kann. Eine Hydroxyverbindung kann durch Entmethylieren eines Methoxy-substituenten oder durch Diazotieren einer Aminogruppe hergestellt werden. Eine Chlorverbindung kann durch Diazotieren einer Aminogruppe hergestellt werden. Diese Reaktionen können in irgendeiner passenden Stufe der Synthese ausgeführt werden.

12671.

Es folgt eine Gruppe von Einzelbeispielen, in denen die Herstellung von gewünschten, erfindungsgemäßen Verbindungen gezeigt wird. Diese Beispiele sollen die Erfindung lediglich veranschaulichen, aber nicht begrenzen.

Beispiel 1

3-Phenoxyppyridin

15,2 g (0,16 Mol) 3-Hydroxypyridin und 9,0 g (0,16 Mol) Kaliumhydroxid werden zusammen auf 150° C erhitzt, während ein schwacher Stickstoffstrom darüberhin geleitet wird, um Wasser abzutreiben. Dann werden zusätzliche 3,8 g (0,04 Mol) 3-Hydroxypyridin und danach 47,1 g (0,30 Mol) Brombenzol und 0,40 g Kupfer(II)-carbonat zugefügt. Das Stickstoffeinlassrohr wird durch einen Luftkühler ersetzt und das Gemisch 3 Stunden lang auf 150° C und dann 15 Stunden lang auf 180° C erhitzt. Das schwarze Gemisch wird mit 250 ml Wasser verdünnt, stark alkalisch gemacht (3,3 g (0,06 Mol) KOH) und dann mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat (etwa 1,7 l) wird mit Äther extrahiert, und die ätherische Phase wird mit wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird im Vakuum fraktioniert. Man erhält 3-Phenoxyppyridin (Sp. 101 bis 103°/0,55 mm).

Beispiel 2

3-Phenoxyppyridin-N-oxid

Eine Mischung, die 8,6 g (0,05 Mol) 3-Phenoxyppyridin, 30 ml Eisessig und 5 ml 30%igen H₂O₂ enthält, wird in einem Ölbad bei 75° C 3 Stunden lang erhitzt. Es werden dann weitere 3,6 ml Peroxidlösung hinzugefügt, und das Erhitzen wird 12 Stunden lang fortgesetzt. Die Lösung wird im Vakuum auf ein Volumen von etwa 10 ml eingeengt, mit 10 ml Wasser versetzt, und das Einengen wird wiederholt. Wiederum werden

10 ml Wasser zugefügt, und danach werden kleine Anteile von Natriumbisulfit unter Schütteln so lange zugegeben, bis die Stärkejodid-Probe auf Wasserstoffperoxid negativ ausfällt. Das Gemisch wird wiederum bis auf etwa 10 ml eingeengt. Der Rückstand wird mit 50 ml Chloroform und dann mit festem Natriumcarbonat in kleinen Anteilen unter Schütteln so lange behandelt, bis sich kein Kohlenstoffdioxid mehr entwickelt. Das Gemisch wird dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, ein viscoses, gelbes Öl (etwa 9,4 g), wird durch Verreiben mit Äther zum Kristallisieren gebracht und dann aus einer Mischung von Methylenechlorid und Äther umkristallisiert. Man erhält 3-Phenoxypyridin-N-oxid (Fp. 78 bis 80°).

Beispiel 3

3-Phenoxy-2/H/Pyridon

Eine Lösung von 2,8 g 3-Phenoxypyridin-N-oxid in 15 ml Essigsäureanhydrid wird 5 Stunden lang auf Rückflusstemperatur erhitzt. Die Hauptmenge des Lösungsmittels wird durch Verdampfen im Vakuum entfernt, und der dunkle, ölige Rückstand wird mit 25 ml Wasser behandelt. Das wässrige Gemisch wird auf dem Wasserdampfbad 1 Stunde lang erhitzt und dann über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Die dunkle, organische Phase kristallisiert teilweise. Das Gemisch wird filtriert und der gummiartige, schwarze Feststoff auf dem Filter durch Aufschlämmen mit Aceton gewaschen. Ein grosser Teil des gefärbten Materials wird durch diese Arbeitsweise fortgewaschen, und auf dem Filter bleiben 1,3 g gräulicher Kristalle zurück. Durch Umkristallisieren aus Aceton erhält man 3-Phenoxy-2/H/Pyridon (Fp. 158,5 bis 160° C).

12671

Beispiel 43-Benzylpyridin

10,1 g 3-Benzylpyridin werden mit 2,5 g roten Phosphors und 50 ml Jodwasserstoffsaure gemäss der Arbeitsweise von A. E. Tschitschibabin (Ber., 36, (1903) 2711) reduziert. Das Reaktionsgemisch wird durch Zugabe von konzentrierter Natriumhydroxidlösung stark alkalisch gemacht, und das gelbe Öl, das sich abscheidet, wird mit Äther (2 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge werden mit Wasser (2 x 25 ml) gewaschen, über wasserfreiem $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand kristallisiert in langen Nadeln. Man erhält 3-Benzylpyridin (Fp. 28 bis 31°):

Beispiel 53-Benzylpyridin-N-oxid

Das 3-Benzylpyridin (8,5 g, 0,05 Mol) wird mit Essigsäure und 8,6 ml 30%igen, wässrigen Wasserstoffperoxids nach der Arbeitsweise des Beispiels 2 behandelt.

Durch Aufarbeiten erhält man 3-Benzylpyridin-N-oxid als viscoses, blass-gelbes Öl, das nicht zum Kristallisieren gebracht werden kann. Zum Zwecke der Charakterisierung wird eine Probe in 3-Benzylpyridin-N-oxid-picrat umgewandelt und aus Alkohol umkristallisiert (Fp. 133 bis 134° C).

Beispiel 63-Benzyl-2/H/Pyridon

Die Umlagerung von 3,7 g (0,02 Mol) 3-Benzylpyridin-N-oxid in 20 ml Essigsäureanhydrid wird, wie in Beispiel 3 beschrieben, durchgeführt. Nach der Hydrolyse mit 25 ml Wasser

erhält man ein sehr dunkles Öl, das beim Stehenlassen nicht erstarrt. Das Wasser wird dekantiert und der dunkle Rückstand in Methylenechlorid (50 ml) aufgenommen. Die wässrige Lösung wird mit 25 ml Methylenechlorid extrahiert, und die organischen Lösungen werden vereinigt, über wasserfreiem $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand ist ein dunkelbrauner Sirup, der beim Verreiben mit ein wenig Äther festes Material ergibt, das in einem Trichter aus gesintertem Glas übergeführt und durch Aufschlämmen mit Äther gründlich gewaschen wird. Der Feststoff wird zweimal aus Aceton umkristallisiert. Man erhält 3-Benzyl-2/H-pyridon (Fp. 160 bis 161,5°).

Beispiel 7

3-Anilinopyridin

A. N-(3-Pyridyl)-anthranilsäure

Eine Mischung, die 4,1 g Anthranilsäure, 6,3 g 3-Brompyridin, 4 g wasserfreies Kaliumcarbonat, 200 mg Kupferpulver und 25 ml Nitrobenzol enthält, wird 3 Stunden lang auf Rückflusstemperatur erhitzt. Das schwarze Gemisch wird abgekühlt, mit 200 ml Wasser behandelt und dann mit Äther (2 x 50 ml) extrahiert. Durch Ansäubern der wässrigen Phase mit Essigsäure erhält man sofort einen dunklen Niederschlag, der durch Filtrieren gesammelt und gründlich mit Wasser und Äthanol gewaschen wird. Dieser Feststoff wird dann aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält N-(3-Pyridyl)-anthranilsäure (Fp. 237 bis 238° C).

B. 3-Anilinopyridin

4,0 g N-(3-Pyridyl)-anthranilsäure werden in einem Metallbad nach Wood so lange auf 250° C erhitzt, bis die Entwicklung von CO_2 nachlässt (etwa 3/4 Stunde). Die Temperatur wird

12671

dann im Verlauf von 1/4 Stunde auf 290 bis 295° C erhöht und wenige Minuten lang in diesem Bereich gehalten. Man lässt dann auf Raumtemperatur abkühlen. Der Rückstand wird in verdünnter Chlorwasserstoffsäure (konzentrierte HCl, 5 ml; Wasser, 10 ml) aufgenommen, und die Lösung wird kurz mit 0,5 g Holzkohle erwärmt und unter der Einwirkung der Schwerkraft filtriert, und das dunkelgrüne Filtrat wird unter Rühren und Kühlen mit Eis zu einem Überschuss von 2,5n wässrigem Natriumhydroxid (30 ml) getropft. Der ausgefallte, grünliche, amorphe Feststoff wird durch Filtrieren gesammelt und gründlich mit Wasser gewaschen und im Vakuum sublimiert. Man erhält 3-Anilinopyridin (Fp. 140 - 141° C).

Beispiel 8

N-3-Pyridylbenzanilid

Zu einer Suspension von Natriumhydrid (515 mg einer 56%igen Dispersion in Mineralöl - 288 mg (0,012 Mol) Natriumhydrid) in trockenem Dimethylformamid (20 ml) wird eine Lösung von 1,70 g (0,010 Mol) 3-Anilinopyridin in 10 ml Dimethylformamid gegeben. Die Zugabe erfolgt während 35 Minuten bei Raumtemperatur unter Rühren und Ausschluss von Luft und Feuchtigkeit (trockener Stickstoff wird über die Reaktanten hin gespült). Das Gemisch wird dann weitere 60 Minuten lang bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Das Gemisch wird dann durch Untertauchen in einem Eisbad abgekühlt und mit einer Lösung von 1,69 g (0,012 Mol) Benzoylchlorid in 10 ml trockenem Dimethylformamid tropfenweise während 35 Minuten unter beständigem Rühren versetzt. Wenn die Zugabe vollständig ist, wird das Gemisch 16 Stunden lang bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird in eine Mischung aus 125 ml Äther, 1,0 ml Essigsäure und 200 ml Eiswasser gegossen. Die Schich-

12671.

ten werden getrennt, und die wässrige Phase wird noch zweimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge werden mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem $MgSO_4$ getrocknet. Die getrockneten Ätherauszüge werden im Vakuum zur Trockne eingedampft, und der Rückstand wird mit Äther verrieben. Man erhält das kristalline Amid, das wie folgt umkristallisiert wird: Es wird in der Mindestmenge siedenden Methanols gelöst, und die Lösung wird heiß unter der Einwirkung der Schwerkraft filtriert und mit Äther verdünnt. Nach dem Stehenlassen übernacht in der Kälte gewinnt man feine, weiße Nadeln von N-3-Pyridylbenzanilid (Fp. 158 bis 159° C).

Beispiel 9

3-(N-Phenylbenzamido)-pyridin-1-oxid

Zu einer Lösung von 550 mg N-3-Pyridylbenzanilid in 2 ml Eisessig, die in einem Ölbad bei 70° C gehalten wird, werden 0,20 ml 30%iges, wässriges H_2O_2 gefügt. Zusätzliche 0,15 ml Peroxidlösung werden nach 3 Stunden zugesetzt, und dann wird das Reaktionsgemisch übernacht bei 70° C gehalten. Nach dem Verdampfen von flüchtigem Material im Vakuum wird der gelbe, ölige Rückstand durch Verreiben mit Äther, der einige wenige Tropfen Aceton enthält, zum Erstarren gebracht. Man gewinnt 460 mg eines creme-weißen Feststoffes, der aus Aceton/Äther umkristallisiert wird, und man erhält 3-(N-Phenylbenzamido)-pyridin-1-oxid (Fp. 151 bis 152° C).

Beispiel 10

3-(N-Phenylbenzamido)-2/H/Pyridon

871 mg 3-(N-Phenylbenzamido)-pyridin-1-oxid werden in 5 ml Essigsäureanhydrid gelöst, und die Lösung wird 5 Std. lang unter

12671

Rückfluss gekocht. Die Hauptmasse des Lösungsmittels wird im Vakuum verdampft, und der schwarze, ölige Rückstand wird mit 7,5 ml Wasser 1 Stunde lang auf dem Wasserdampfbad behandelt. Das Öl wird mit Methylenchlorid extrahiert und die Lösung über wasserfreiem $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand ist ein dicker, schwarzer Gummi, der mit Äther/Aceton verrieben wird. Man erhält einen dunklen, grau-braunen Feststoff (295 mg). Das feste Material wird aus Methanol/Aceton auskristallisiert, wobei lederbraungefärbte Kristalle (100 mg; Fp. etwa 221 bis 229° C unter Zersetzung) anfallen, und dann aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält reines 3-(N-Phenylbenzamido)-2/ $1H$ -pyridon (Fp. 217 bis 222° C).

Beispiel 11

3-Anilino-2/ $1H$ -pyridon

435 mg 3-(N-Phenylbenzamido)-2/ $1H$ -pyridon werden in einer Mischung aus 3 ml 2,5n wässriger NaOH und 12 ml Wasser suspendiert, und das Gemisch wird 4 Stunden lang auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nichtgelöster Feststoff wird durch Filtrieren des heißen Reaktionsgemisches unter der Einwirkung der Schwerkraft entfernt. Das Filtrat wird mit verdünnter HCl bis auf einen pH-Wert von etwa 6 eingestellt, und man lässt es sich abkühlen. Der ausgefällte, blass-grüne, glänzende, kristalline Feststoff wird durch Filtrieren an der Pumpe gesammelt und gründlich mit Wasser gewaschen und dann aus Aceton (etwa 5 ml) umkristallisiert. Man erhält 3-Anilino-2/ $1H$ -pyridon (Fp. 168,5 bis 169,5° C).

Beispiel 12

β -Phenyl- α -3-pyridylacrylsäure

Es wird die Arbeitsweise von J. A. T. Beard und A. R. Kitzky (Rec. Trav. Chim., 78, (1959) 592) befolgt. Die

Reaktionstemperatur beträgt etwa 110 bis 120° C und die gesamte Reaktionsdauer 100 Stunden. Die dunkle Lösung wird mit einer Lösung von 6 g Natriumhydroxid in 300 ml Wasser behandelt, und das ganze wird im Vakuum bis auf ein Volumen von etwa 25 ml eingedampft, um Pyridin zu entfernen. Der Rückstand wird mit Wasser bis auf ein Volumen von 125 ml verdünnt, und die Lösung wird durch ein Glaswollekissen filtriert, um etwas dunkles, unlösliches Material zu entfernen, und das Filtrat wird mit Essigsäure angesäuert. Der ausgefällte, lederfarbene Feststoff wird durch Filtrieren gesammelt, gründlich mit Wasser gewaschen und dann aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält β -Phenyl- α -3-pyridylacrylsäure (Fp. 231 bis 234° C unter Zersetzung).

Beispiel 13

trans-3-Styrylpyridin

Die Decarboxylierung von β -Phenyl- α -3-pyridylacrylsäure wird durchgeführt, indem 3 g der Verbindung in einem Wood-Metallbad so lange auf 250° C erhitzt werden, bis die Entwicklung von CO_2 aufhört (etwa 1 Stunde). Dann wird die Temperatur im Verlauf von 10 Minuten auf 280 bis 285° C erhöht und in diesem Bereich wenige Minuten lang gehalten, und dann lässt man auf Raumtemperatur abkühlen.

Der dunkle Rückstand wird in 150 ml Äther aufgenommen, und die Lösung wird von einer geringen Menge unlöslichen Materials abfiltriert und dann mit 120 ml 2n HCl extrahiert. Der wässrige Auszug wird mit 50 ml Äther gewaschen und dann durch Zugabe vom Ammoniak basisch gemacht. Das abgetrennte, dunkelbraune Öl wird mit Äther (1 x 150 ml; 1 x 50 ml) extrahiert, und die ätherische Lösung wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, kurz mit 0,2 g Darco behandelt, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der

12671

29

2059358

Rückstand wird mit Cyclohexan verrieben und der Feststoff durch Filtrieren gesammelt und gründlich mit Cyclohexan gewaschen. Durch Umkristallisieren aus Cyclohexan erhält man reines trans-3-Styrylpyridin (Fp. 78 bis 79° C).

Beispiel 14

trans-3-Styrylpyridin-N-oxid

Es wird die Arbeitsweise von A. R. Katritzky und A. M. Monroe (J. Chem. Soc., (1958) 150) unter Verwendung von 3 ml Essigsäure, 0,75 ml 30%igen Wasserstoffperoxids und 906 mg trans-3-Styrylpyridin befolgt. Durch Aufarbeiten, wie beschrieben, erhält man trans-3-Styrylpyridin-N-oxid als dunkelbraunes Öl, das nicht zum Kristallisieren gebracht werden kann. Das Produkt wird durch Umwandlung in trans-3-Styrylpyridin-N-oxid-picrat (Fp. 186 bis 190° C) charakterisiert.

Beispiel 15

trans-3-Styryl-2/H/pyridon

Die Umlagerung von trans-3-Styrylpyridin-N-oxid wird gemäß Beispiel 3 durchgeführt. 1,87 g trans-3-Styrylpyridin-N-oxid werden in 10 ml Essigsäureanhydrid gelöst, und die Lösung wird 5 Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Durch Entfernen der Hauptmenge des Lösungsmittels im Vakuum erhält man einen schwarzen, ölichen Rückstand; dieser wird mit 20 ml Wasser behandelt, und das Gemisch wird 1 Stunde lang auf dem Wasserdampfbad erhitzt. Beim Abkühlen erhärtet das Öl zu einem schwarzen, klebrigen Feststoff, der durch Filtrieren gesammelt und gründlich mit Wasser und dann durch Aufschämmung mit Aceton gewaschen wird. Bei dieser Arbeitsweise bleibt ein blass-grüner, kristalliner Rückstand (390 mg) auf dem Filter zurück, der aus der Mindest-

menge heißen Methanols umkristallisiert wird. Man erhält trans-3-Styryl-2/H-pyridon (Fp. 261 bis 265° C).

Beispiel 16

cis-β-Carboxy-3-stilbazol

Es wird die Arbeitsweise von F. H. Clarke, G. A. Felock, G. B. Silvermann und C. M. Watnick (J. Org. Chem. 27, (1962) 533) angewandt. Eine Mischung aus 21,4 g 3-Pyridinaldehyd, 27,2 g Phenylsuccinsäure, 20,2 g Triäthylamin und 160 ml Essigsäureanhydrid wird unter Rückfluss 2 Stunden lang gerührt. Man lässt die erhaltene, dunkle Lösung sich dann auf 90° C abkühlen, und tropft 100 ml kaltes Wasser im Verlauf von etwa 10 Minuten mit solcher Geschwindigkeit zu, dass die Temperatur >90° C bleibt. Die Lösung wird heiß filtriert, das Filter mit 50 ml Wasser gewaschen, und die mit dem Filtrat vereinigten Waschlösungen werden zum Abkühlen beiseitegestellt.

Das Produkt scheidet sich aus der Lösung als braune Nadeln ab, die durch Filtrieren gesammelt und mit 50 ml 50%iger Essigsäure und 200 ml Wasser gewaschen werden. Durch Umkristallisieren aus etwa 350 ml Äthanol erhält man cis-β-Carboxy-3-stilbazol (Fp. 194 bis 195° C).

Beispiel 17

cis-3-Stilbazol

11,3 g cis-β-Carboxy-3-stilbazol werden in kleinen Anteilen im Verlauf von etwa 15 Minuten zu einer gerührten Suspension von 1,2 g Kupferchromit in 25 ml Chinolin, die durch Eintauchen in ein Ölbad bei 230° C gehalten wird, gefügt. Das Rühren wird dann zusätzliche 30 Minuten lang bei 230 bis 235° C fortgesetzt. Das Gemisch wird abgekühlt, fil-

12671

triert und im Vakuum destilliert. Man erhält reines cis-3-Stilbazol (Fp. 111 bis 113° C/0,65 mm).

Beispiel 18

cis-3-Styrylpyridin-N-oxid

Wenn man die Arbeitsweise des Beispiels 14 befolgt, aber 1,8 g cis-3-Stilbazol verwendet, gewinnt man cis-3-Styrylpyridin-N-oxid.

Beispiel 19

cis-3-Styryl-2/¹H/Pyridon

Es wird die Arbeitsweise des Beispiels 15 unter Verwendung von cis-3-Styrylpyridin-N-oxid befolgt. Das gesamte Produkt, das nach dem Digerieren mit heißem Wasser isoliert wird, ist ein schwarzer Gummi (2,0 g), der dann an Silicagel chromatographiert wird. Die Säule wird mit Methylenchlorid entwickelt und mit Methylenchlorid/Methanol (40 : 1 v/v) eluiert, und man erhält cis-3-Styryl-2/¹H/Pyridon.

Beispiel 20

3-Phenyläthylpyridin

Zu einer Lösung von 0,2 m 3-Styrylpyridin in 40 ml Methanol werden 0,2 g Platinoxidkatalysator gegeben. Dieses Gemisch wird dann mit Wasserstoff bei Raumtemperatur unter einem Druck von 2,81 kg/cm² (40 lb/in.²) reduziert. Das Reaktionsgemisch wird dann durch ein Filtercel-Kissen filtriert und zur Trockne eingeengt. Man erhält 3-Phenyläthylpyridin.

12671

2059358

Beispiel 21

3-Phenyläthylpyridin-N-oxid

Wenn man die Arbeitsweise des Beispiels 5 befolgt, aber eine äquimolare Menge 3-Phenyläthylpyridin verwendet, erhält man 3-Phenyläthylpyridin-N-oxid.

Beispiel 22

3-Phenyläthyl-2/¹H/pyridon

Es wird die Arbeitsweise des Beispiels 6 unter Verwendung von 3-Phenyläthylpyridin-N-oxid befolgt. Das erhaltene Produkt ist 3-Phenyläthyl-2/¹H/pyridon.

Beispiel 23

3-Phenyläthynylpyridin

Zu einer mit Eis gekühlten Lösung von 11 ml Brom in 50 ml Tetrachlorkohlenstoff wird tropfenweise unter heftigem Rühren eine Lösung von 0,20 Mol 3-Styrylpyridin in 40 ml Tetrachlorkohlenstoff gegeben. Die Lösung wird dann von irgendwelchen gummiartigen Nebenprodukten abdekantiert und unter verminderter Druck bei 40° C eingedampft. Man erhält rohes 3-(α, β -Dibromphényläthyl)-pyridin.

Das rohe Dibromid wird in 30 ml t-Butylalkohol in einem Stickstoffstrom im Verlauf von 30 Minuten zu 20 g gepulvertem Kaliumhydroxid in heftig gerührtem, unter Rückfluss siedendem t-Butylalkohol (100 ml), der 1 g Hydrochinon enthält, gegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird die Lösung gerührt und 1 1/2 Stunden lang unter Rückfluss gekocht, mit 100 ml Äther verdünnt und von einem amorphen, schwarzen Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wird mit Wasser ge-

12671

waschen und die wässrige Phase zweimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird dann destilliert. Man erhält 3-Phenyläthiinylpyridin.

Beispiel 24

3-Phenyläthiinylpyridin-N-oxid

Wenn man die Arbeitsweise des Beispiels 14 befolgt, aber eine äquimolare Menge 3-Phenyläthiinylpyridin verwendet, erhält man 3-Phenyläthiinylpyridin-N-oxid.

Beispiel 25

3-Phenyläthiinyl-2/^{1H}pyridon

Die Arbeitsweise des Beispiels 15 wird unter Verwendung des 3-Phenyläthiinylpyridin-N-oxids befolgt. Das Produkt ist ein schwarzer Gummi, der dann an einer Silicagelsäule unter Verwendung von Methylchlorid/Methanol (50 : 1 v/v) chromatographiert wird. Man erhält 3-Phenyläthiinyl-2/^{1H}pyridon.

Beispiel 26

3-Phenylthio-2/^{1H}pyridon

Eine Aufschämmung von 0,2 Mol 3-Brom-2/^{1H}pyridon, 0,22 Mol Kupfer(I)-thiophenol und 120 ml 2,4-Lutidin wird 24 Stunden lang auf 155 bis 165° C erhitzt. Das Lutidin wird durch Destillation unter verminderter Druck entfernt, und der Rückstand wird in 400 ml 10%igen, wässrigen Natriumhydroxids aufgenommen. Das unlösliche Material wird durch Filtration entfernt. Das Filtrat wird mit Benzol extra-

hiert, und die wässrige Lösung wird mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure auf pH 7 gebracht. Das erhaltene Gemisch wird kontinuierlich mit Chloroform 24 Stunden lang extrahiert. Die Chloroformauszüge werden vereinigt und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Chloroform gelöst und an einer Aluminiumsäule unter Verwendung von Chloroform als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält 3-Phenylthio-2/ 1H /pyridon.

Beispiel 27

3-Phenylsulfinyl-2/ 1H /pyridon

0,25 Mol 3-Phenylthio-2/ 1H /pyridon werden mit 100 ml Eisessig vermischt, und 28,3 g (0,25 Mol) Wasserstoffperoxid werden als 30%ige, wässrige Lösung zugefügt. Die Zugabe erfolgt in Anteilen unter Röhren, und das Reaktionsgemisch wird dann 4 Stunden lang unter Rückfluss gekocht und abgekühlt, und der Eisessig wird unter verminderter Druck entfernt. Man erhält 3-Phenylsulfinyl-2/ 1H /pyridon.

Beispiel 28

3-Phenylsulfonyl-2/ 1H /pyridon

Wenn man die oben beschriebene Arbeitsweise befolgt, aber 0,50 Mol Wasserstoffperoxid verwendet, erhält man als Produkt 3-Phenylsulfonyl-2/ 1H /pyridon.

Herstellung von N-substituierten ProduktenBeispiel 291-(2-Propinyl)-trans-3-(o-chlorstyryl)-2/ H /pyridon

5,75 g trans-3-(o-Chlorstyryl)-2/ H /pyridon, die in 100 ml Dimethylformamid gelöst sind, werden mit 1,25 g Natriumhydrid versetzt. Dieses Gemisch wird 2 1/2 Stunden lang auf 45° C erwärmt und mit Eis gekühlt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit 3,57 g 1-Brom-2-propin versetzt und dann bei Raumtemperatur 10 Stunden lang gerührt. Es werden 200 ml Eiswasser zugefügt und danach 3 ml 2,5n HCl. Der Feststoff wird dann filtriert und mit Eiswasser gewaschen. Das Produkt wird umkristallisiert. Man erhält reines 1-(2-Propinyl)-trans-3-(o-chlorstyryl)-2/ H /pyridon.

b.. Wenn man eine Äquimolare Menge der Reaktanten der unten stehenden Tabelle anstelle von 1-Brom-2-propin bei der oben beschriebenen Arbeitsweise verwendet, erhält man das entsprechende N-substituierte Produkt.

Methyl-jodid,
2-Butenyl-bromid,
4-Pentenyl-bromid,
Methallyl-bromid;
1-Brom-3-pentin,
Benzyl-chlorid,
Phenyläthyl-bromid,
1-Brom-3-phenyl-2-propen,
Hydroxyäthyl-bromid,
B-Diäthylaminoäthyl-bromid,
Aminopropyl-bromid oder
Methylaminopropyl-bromid.

c. Wenn man die oben beschriebene Arbeitsweise befolgt, aber eine äquimolare Menge der erfindungsgemässen 2-Pyridone und 2-Thiopyridone (mit Ausnahme der 3-Anilinopyridone) verwendet, erhält man die entsprechenden 1-substit.-2-Pyridon- und 2-Thiopyridon-Produkte.

1-Phenyl-trans-3-(o-chlorstyryl)-2/ 1H /pyridon

d. 0,025 m trans-3-(o-Chlorstyryl)-2/ 1H /pyridon, die in 100 ml Benzol gelöst sind, werden mit 1,25 g Natriumhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Röhren 8 Stunden lang auf etwa 45° C erwärmt und dann 15 Stunden lang bei Raumtemperatur gehalten. Das Gemisch wird dann zentrifugiert und die gelähnliche N-Natrium-Verbindung in einer Abderhalden-Apparatur getrocknet. Das Gemisch wird dann zu 5 ml Jodbenzol und 0,3 g Kupfermetall gegeben und rasch für 35 Minuten auf 120 ± 2° C erhitzt. Dann lässt man es sich langsam auf Raumtemperatur abkühlen. Trockenes Chloroform wird dann bis zu einem Volumen von etwa 50 ml zugegeben. Es wird dann gerührt, filtriert, und der Filterkuchen wird mit Chloroform gewaschen. Das Chloroform wird zur Trockne verdampft und der Rückstand an 300 g Silicagel unter Verwendung von Äther-Petroläther (10 - 80 %) chromatographiert. Man erhält 1-Phenyl-trans-3-(o-chlorstyryl)-2/ 1H /pyridon.

e. In ähnlicher Weise können die erfindungsgemässen 3-substit.-2/ 1H /Pyridone und 3-substit.-2/ 1H /Thiopyridone (mit Ausnahme der 3-Anilinopyridone) in die gewünschten, erfindungsgemässen 1-Phenyl-3-substit.-2/ 1H /pyridone und 1-Phenyl-3-substit.-2/ 1H /thiopyridone umgewandelt werden.

f. Wenn man eine äquimolare Menge einer substituierten Jodbenzol-Verbindung (wie p-Chlorjodbenzol oder p-Nitro-jodbenzol) anstelle von Jodbenzol verwendet, erhält man das entsprechende N-(substit.-Phenyl)-Produkt.

12671

g. Wenn das 3-(N-substit.-Anilino-Produkt erwünscht ist, können die folgenden Arbeitsweisen angewandt werden:

1. Wenn nur ein R"-Substituent erwünscht ist (kein R₁-Substituent), können die Beispiele 7 bis 10 befolgt werden und der gewünschte R"-Substituent im Beispiel 8 eingeführt werden. Derartige Substituenten können diejenigen des Beispiels 29b sein.
2. Wenn nur ein R₁-Substituent erwünscht ist (kein R"-Substituent), können die Beispiele 7 bis 10 befolgt werden, und es kann ein Acyl-Substituent als R" im Beispiel 8 eingeführt werden. Dann können die Beispiele 29a, b oder 29d, f befolgt werden, um die gewünschte R₁-Gruppe einzuführen. Die Acyl (R")-Gruppe wird dann gemäss Beispiel 11 entfernt.
3. Wenn sowohl R"- und R₁-Substituenten, aber ungleiche, erwünscht sind, können die Beispiele 7 bis 10 befolgt werden, und der gewünschte R"-Substituent kann im Beispiel 8 eingeführt werden. Der R₁-Substituent wird dann durch die Beispiele 29a, b oder 29d, f eingeführt.
4. Wenn sowohl R"- als auch R₁-Substituenten, aber gleiche, erwünscht sind, kann das Beispiel 29c unter Verwendung von 2 Mol Reaktant befolgt werden.

Herstellung von ThiopyridonenBeispiel 30trans-3-(o-Chlorstyryl)-2/H thiopyridonA. β -(o-Chlorphenyl)- α -3-pyridylacrylsäure

Es wird die Arbeitsweise von J. A. T. Beard und A. R. Katritzky (Rec. Trav. Chim., 78, (1959) 592) befolgt, wobei eine gesamte Reaktionszeit von 88 Stunden und eine Temperatur von 120 bis 125° C angewandt werden. Durch Aufarbeiten in üblicher Weise erhält man etwas dunkles, öliges Nebenprodukt, das durch Extraktion mit 50 ml Äther vor dem Ansäuern der wässrigen Phase mit Essigsäure entfernt wird. Das Ansäuern ergibt einen gelben Feststoff, der durch Filtern gesammelt, gründlich mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert wird. Man erhält β -(o-Chlorphenyl)- α -3-pyridylacrylsäure (Fp. 238 bis 242° C unter Zersetzung).

B. trans-3-(2'-Chlorstyryl)-pyridin

Das Decarboxylieren der β -(o-Chlorphenyl)- α -3-pyridylacrylsäure (2,3 g) wird gemäss Beispiel 15 durchgeführt. Der dunkle, ölige Rückstand wird mit 100 ml Äther behandelt und die Lösung von einer geringen Menge unlöslichen Materials abfiltriert, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (1,7 g) wird in 10 ml Nitrobenzol gelöst, einige wenige Jodkristalle werden zugefügt, und die Lösung wird dann 20 Minuten lang auf Rückflusstemperatur erhitzt.

Das gekühlte Reaktionsgemisch wird mit 100 ml Äther verdünnt und mit 80 ml 2,5n Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 50 ml Äther gewaschen und dann durch

tropfenweise Zugabe von konzentriertem Ammoniak alkalisch gemacht. Das abgetrennte, braune Öl wird mit Äther (2 x 50 ml) extrahiert, und die vereinigten Auszüge werden getrocknet und eingedampft. Reines trans-Isomeres wird auf dem Wege über sein kristallines Hydrochloridsalz isoliert; wenn das gesamte, rohe Öl (1,5 g) in Ätherlösung (etwa 50 ml) mit ätherischem Chlorwasserstoff behandelt wird, gewinnt man 1,8 g (78 %) des hell-lederfarbenen, festen Hydrochlorids (Fp. 198 bis 204° C). Durch Umkristallisieren des rohen Feststoffs aus Methanol/Äther erhält man trans-3-(o-Chlorstyryl)-pyridin-hydrochlorid (Fp. 203 bis 211° C).

C. trans-3-(o-Chlorstyryl)-pyridin-N-oxid

Die Umwandlung von trans-3-(o-Chlorstyryl)-pyridin (750 mg) wird gemäss Beispiel 14 in 2 ml Essigsäure mit 0,3 ml Wasserstoffperoxid und danach mit zusätzlichen 0,22 ml Wasserstoffperoxid nach 3 Stunden durchgeführt. Die Lösung wird 18 Stunden lang bei 75 bis 80° C gehalten. Durch Aufarbeiten in üblicher Weise erhält man etwa 950 mg trans-3-(o-Chlorstyryl)-pyridin-N-oxid als Öl.

D. trans-3-(o-Chlorstyryl)-2/^{1H}pyridon

Das N-Oxid (525 mg; 2,3 mMol) wird in 5 ml Essigsäureanhydrid gelöst, und die Lösung wird 7 Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Durch Entfernen der Hauptmenge des Lösungsmittels durch Verdampfen im Vakuum und durch Digerieren des restlichen, dunklen Öls mit 10 ml Wasser während 1 Stunde auf dem Wasserdampfbad erhält man einen schwarzen, gummiartigen Niederschlag. Das Wasser wird dekantiert und der Gummi mit ein wenig Aceton verrieben. Der so erhaltene, gelbe, kristalline Feststoff wird durch Filtrieren gesammelt, gründlich mit Aceton gewaschen, an der Luft getrocknet und aus Methanol umkristallisiert. Man erhält trans-3-

(o-Chlorstyryl-2/ 1H)pyridion (Fp. 188 bis 191° C.)

E. trans-3-(o-Chlorstyryl)-2/ 1H thiopyridon

0,11 Mol trans-3-(o-Chlorstyryl)-2/ 1H pyridon in 75 ml trockenen Pyridins werden mit 0,058 Mol Phosphorpentasulfid, die in 75 ml trockenem Pyridin suspendiert sind, versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1/2 Stunde lang unter Rückfluss gekocht. Das Pyridin wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mehrere Stunden lang bei Raumtemperatur trockengepumpt. Der Rückstand wird in einer Soxhlet-Apparatur mit 1500 ml Benzol extrahiert, und das Benzol wird dann zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält trans-3-(o-Chlorstyryl)-2/ 1H thiopyridon.

Wenn man eine äquimolare Menge der erfindungsgemäßen Pyridone bei der oben beschriebenen Arbeitsweise verwendet, erhält man die entsprechenden Thiopyridone.

Die folgenden repräsentativen Beispiele veranschaulichen die Umwandlung von funktionellen Gruppen ineinander, die in verschiedenen Stadien der Herstellung der Endprodukte bewerkstelligt werden kann.

Beispiel 31

3-(p-Aminophenoxy)-2/ 1H pyridon

Eine Mischung von 0,01 Mol reinem 3-(p-Nitrophenoxy-2/ 1H)pyridon in Methanol-Dioxan (1 : 1) (etwa 200 ml) wird mit Wasserstoff bei Raumtemperatur ($2,81 \text{ kg/cm}^2$) in Anwesenheit von 1,0 g Palladium (10 %)-auf-Kohlenstoff umgesetzt. Das Gemisch wird filtriert, der Kuchen wird gut mit Methanol gewaschen, das Filtrat wird im Vakuum eingedampft, und der

Rückstand wird an einer Silicagelsäule unter Verwendung eines Methanol-Methylenchlorid-Systems (v/v 0 bis 30 % Methanol) als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält 3-(p-Aminophenoxy)-2/ H pyridon.

Beispiel 32

1-Benzyl-3-(p-methylaminophenoxy)-2/ H pyridon

Eine Mischung aus 0,05 m 1-Benzyl-3-(p-aminophenoxy)-2/ H pyridon und 20 ml Methylformiat wird 18 Stunden lang auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nichtumgesetztes Methylformiat wird unter verminderter Druck entfernt. Der ölige Rückstand wird in Benzol gelöst und mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure extrahiert, um jegliches nichtumgesetztes 1-Benzyl-3-(p-aminophenoxy)-2/ H pyridon zu entfernen. Nach dem Waschen mit Wasser wird der Benzolauszug über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Man erhält 1-Benzyl-3-(p-formylaminophenoxy)-2/ H pyridon.

Durch Reduktion dieses Amids in Äthyläther mit überschüssigem Lithiumaluminiumhydrid und Isolieren des Produktes in üblicher Weise erhält man 1-Benzyl-3-(p-methylaminophenoxy)-2/ H pyridon.

Beispiel 33

1-Methyl-3-(p-dimethylaminophenoxy)-2/ H thiopyridon

Eine Lösung von 0,005 Mol 1-Methyl-3-(p-nitrophenoxy)-2/ H thiopyridon und 1,6 ml 37%igen Formaldehyds in 50 ml Methanol wird über 0,5 g Palladium (5 %)-auf-Holzkohle unter einem Wasserstoffdruck von 2,95 kg/cm² so lange hydriert, bis 5 Äquivalente Wasserstoff absorbiert worden

sind. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in absolutem Alkohol gelöst, mit Chlorwasserstoffgas behandelt und dann zur Trockne eingedampft. Man erhält 1-Methyl-3-(p-dimethylaminophenoxy)-2/ 1H /thiopyridon.

Beispiel 34

3-(p-Hydroxyphenoxy)-2/ 1H /pyridon

Eine Mischung von 0,2 Mol 3-(p-Aminophenoxy)-2/ 1H /pyridon, 600 ml Wasser und 25 ml konzentrierter Schwefelsäure wird auf 10° C abgekühlt, und eine Lösung von 0,21 Mol Natriumnitrit in der Mindestmenge Wasser wird allmählich zugefügt. Wenn sich die Anwesenheit von freier, salpetriger Säure nachweisen lässt (Stärke-Jodid-Papier), wird die Zugabe unterbrochen, und man lässt das Diazotierungsgemisch sich auf Raumtemperatur erwärmen und erhitzt es dann auf einem Wasserdampfbad so lange, bis sich kein Stickstoff mehr entwickelt. Das Gemisch wird abgekühlt, gut mit Chloroform extrahiert, die vereinigten Chloroformschichten werden getrocknet und bis auf einen Rückstand eingeengt, und 300 ml Methanol plus 0,5 ml konzentrierter Schwefelsäure werden zugegeben. Das Gemisch wird sacht mehrere Stunden lang erhitzt, im Vakuum eingeengt, um den grössten Teil des Methanols zu entfernen, und mit Chloroform extrahiert. Das Chloroform wird getrocknet, filtriert und bis auf einen Rückstand eingeengt. Durch Chromatographieren des Rückstandes an einer Silicagelsäule unter Verwendung eines Äther-Petroläther-Systems (v/v 0 bis 100 % Äther) als Eluierungsmittel erhält man 3-(p-Hydroxyphenoxy)-2/ 1H /pyridon.

12671

43

2059358

Beispiel 35

3-(p-Chlorphenoxy)-pyridin

Zu 0,014 Mol 3-(p-Aminophenoxy)-pyridin, die in 125 ml. 80%iger Chlorwasserstoffsäure suspendiert und auf 0° C abgekühlt sind, wird tropfenweise eine Lösung von 1,17 g Natriumnitrit in 15 ml Wasser gegeben. Nach etwa 10 Minuten wird eine Lösung von 8,42 g Kupfer(I)-chlorid in 200 ml 50%iger Chlorwasserstoffsäure in Anteilen zugefügt, und es wird 15 Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf Eiswasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Dieses wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bis auf einen Feststoff eingeengt, der an Silicagel chromatographiert wird. Durch Eluieren mit Äther-Petroläther. (15 bis 25 %) erhält man 3-(p-Chlorphenoxy)-pyridin.

Beispiel 36

Wenn man die Arbeitsweisen der Beispiele 1 bis 35 befolgt, aber die geeigneten Ausgangsstoffe einsetzt, kann man die folgenden Produkte herstellen:

Produkt	Ausgangsstoff	Arbeitsweise	
3-(p-Methylphenoxy)-2/ ^H /pyridon	3-(p-Methylphenoxy)-pyridin	Beispiele 1 bis 3	12671
3-(p-Chlorophenyl)-2/ ^H /pyridon	3-(p-Chlorophenoxy)-pyridin	Beispiele 1 bis 3	
3-(p-Methoxyphenoxy)-2/ ^H /pyridon	3-(p-Methoxyphenoxy)-pyridin	Beispiele 1 bis 3	
3-(p-Hydroxyphenoxy)-2/ ^H /pyridon	3-(p-Hydroxyphenoxy)-2/ ^H /pyridon	Beispiele 1 bis 3	
3-(p-Nitrophenoxy)-2/ ^H /pyridon	3-(p-Aminophenoxy)-2/ ^H /pyridon	Beispiel 34	
3-(p-Nitrophenoxy)-2/ ^H /pyridon	3-(p-Nitrophenoxy)-pyridin	Beispiele 1 bis 3	
3-(o-Nitrophenoxy)-2/ ^H /pyridon	3-(o-Nitrophenoxy)-pyridin	Beispiele 1 bis 3	
3-(p-Trifluoromethylphenoxy)-2/ ^H /pyridon	3-(p-Trifluoromethylphenoxy)-pyridin	Beispiele 1 bis 3	
3-(p-Biphenyloxy)-2/ ^H /pyridon	3-(p-Biphenyloxy)-pyridin	Beispiele 1 bis 3	
3-(m,m',p-Trimethoxyphenoxy)-2/ ^H /pyridon	3-(m,m',p-Trimethoxyphenoxy)-pyridin	Beispiele 1 bis 3	
3-(o-Aminophenoxy)-2/ ^H /pyridon	3-(o-Nitrophenoxy)-2/ ^H /pyridon	Beispiel 31	
1-Phenyl-3-(p-methylaminophenoxy)-2/ ^H /pyridon	1-Phenyl-3-(p-aminophenoxy)-2/ ^H /pyridon	Beispiel 32	
1-(β -Dimethylaminoäthyl)-3-(p-nitrophenoxy)-2/ ^H /pyridon	1-(β -Dimethylaminoäthyl)-3-(p-nitrophenoxy)-2/ ^H /pyridon	Beispiel 33	
3-(o,o'-Dichlorophenoxy)-2/ ^H /pyridon	3-(o,o'-Dichlorophenoxy)-pyridin	Beispiele 1 bis 3	
3-(o-Tolyloxy)-2/ ^H /pyridon	3-(o-Tolyloxy)-pyridin	Beispiele 1 bis 3	
1-Methyl-3-phenoxo-2/ ^H /pyridon	3-Phenoxy-2/ ^H /pyridon	Beispiel 29b, c	
1-Methallyl-3-phenoxo-2/ ^H /pyridon	3-Phenoxy-2- ^H /pyridon	Beispiel 29b, c	
1-(3-Pentinyl)-3-phenoxo-2/ ^H /pyridon	3-Phenoxy-2/ ^H /pyridon	Beispiel 29b, c	
1-Phenyl-3-(p-nitrophenoxy)-2/ ^H /pyridon	3-(p-Nitrophenoxy)-2/ ^H /pyridon	Beispiel 29b, c	
1-(p-Chlorophenyl)-3-(p-methylphenoxy)-2/ ^H /pyridon	3-(p-Methylphenoxy)-2/ ^H /pyridon	Beispiel 29f	2059358.

Produkt	Ausgangsstoff	Arbeitsweise
1-(β -Hydroxyäthyl)-3-phenoxy-2/ ZHZ -pyridon	3-Phenoxy-2/ ZHZ -pyridon	Beispiel 29b, c 12671
1-(β -Aminoäthyl)-3-phenoxy-2/ ZHZ -pyridon	3-Phenoxy-2/ ZHZ -pyridon	Beispiel 29b, c
1-(β -Dimethylaminoäthyl)-3-phenoxy-2/ ZHZ -pyridon	3-Phenoxy-2/ ZHZ -pyridon	Beispiel 29b, c
4-Methyl-3-phenoxy-2/ ZHZ -pyridon	4-Methyl-3-phenoxy-2/ ZHZ -pyridin	Beispiele 1 bis 3
6-Methyl-3-(p-chlorphenoxy)-2/ ZHZ -pyridon	6-Methyl-3-(p-chlorphenoxy)-pyridin	Beispiele 1 bis 3
1-Benzyl-3-(p-chlorbenzyl)-2/ ZHZ -pyridon	3-(p-Chlorbenzyl)-pyridin	Beispiele 4 bis 6, 31b, c
1-3-(p-trifluormethylbenzyl)-2/ ZHZ -pyridon	3-(p-Trifluormethylbenzyl)-pyridin	Beispiele 4 bis 6
1-Methallyl-3-(p-phenylbenzyl)-2/ ZHZ -pyridon	3-(p-Phenylbenzyl)-pyridin	Beispiele 4 bis 6, 29b, c
1-Phenyl-3-(p-aminobenzyl)-2/ ZHZ -pyridon	3-(p-Nitrobenzyl)-2/ ZHZ -pyridon	Beispiele 29d, e, 33
1-(β -Dimethylaminoäthyl)-3-(p-methoxybenzyl)-2/ ZHZ -pyridon	3-(p-Methoxybenzyl)-pyridin	Beispiele 4 bis 6, 29b, c
3-(p-Chlorphenäthyl)-2/ ZHZ -pyridon	3-(p-Chlorphenyläthyl)-pyridin	Beispiele 20 bis 22
1-Benzyl-3-(p-nitrophenyläthyl)-2/ ZHZ -pyridon	3-(p-Nitrophenyläthyl)-pyridin	Beispiele 20 bis 22, 31b, c
2-N-trans-3-(p-Nitrostyryl)-2/ ZHZ -pyridon	trans-3-(p-Nitrostyryl)-pyridin	Beispiele 12 bis 15
2-N-cis-3-(p-Nitrostyryl)-2/ ZHZ -pyridon	cis-3-(p-Nitrostyryl)-pyridin	Beispiele 16 bis 19 59358

Produkt	Ausgangsstoff	Arbeitsweise
1-(β -Dimethylaminoäthyl)-3-(p-methoxystyryl)-2/ 1H /pyridon	3-(p-Methoxystyryl)pyridin	Beispiele 12 bis 19, 29b, c
3-(p-Hydroxystyryl)-2/ 1H /pyridon	3-(p-Aminostyryl)-2/ 1H /pyridon	Beispiele 12 bis 19, 34
3-(p-Dimethylaminostyryl)-2/ 1H /pyridon	3-(p-Nitrostyryl)-2/ 1H /pyridon	Beispiele 12 bis 19, 33
1-Benzyl-3-(p-trifluoromethylstyryl)-2/ 1H /pyridon	3-(p-Trifluoromethylstyryl)-pyridin	Beispiele 12 bis 19, 29b, c
1-Methyl-3-(p-nitrophenylthio)-2/ 1H /pyridon	3-(p-Nitrophenylthio)-2/ 1H /pyridon	Beispiele 26, 29b, c
1-Methyl-3-(p-nitroanilino)-2/ 1H /pyridon	3-(p-Nitroanilino)-pyridin	Beispiele 7 bis 10, 29a, b, 11
1-(o-Methylanilino)-2/ 1H /pyridon	3-(o-Methylanilino)-pyridin	Beispiele 7 bis 11
4 3-(N-Methylanilino)-2/ 1H /pyridon	3-Anilinopyridin	Beispiele 7 bis 10
1-(β -Dimethylaminoäthyl)-3-(N-phenylbenzamido)-2/ 1H /pyridon	3-(N-Phenylbenzamido)-2/ 1H /pyridon	Beispiele 29a, b
3-(N-Acetyl-p-nitroanilino)-2/ 1H /pyridon	3-(p-Nitroanilino)-pyridin	Beispiele 7 bis 10
4 3-(p-Chlorphenyläthinyl)-2/ 1H /pyridon	p-Chlorphenyl-(3-pyridyl)-acetylen	Beispiele 23 bis 25
4 3,4-Dimethyl-3-phenoxy-2/ 1H /pyridon	4-Methyl-3-phenoxypyridin	Beispiele 1 bis 3, 29b, c
4 3-Phenoxy-2/ 1H /thiopyridon	3-Phenoxy-2/ 1H /pyridon	Beispiel 30 E
4 4-Methyl-3-phenoxy-2/ 1H /thiopyridon	4-Methyl-3-phenoxy-2/ 1H /pyridon	Beispiel 30 E
4 3-Benzyl-2/ 1H /thiopyridon	3-Benzyl-2/ 1H /pyridon	Beispiel 30 E
4 3-Benzoyl-2/ 1H /thiopyridon	3-Benzoyl-2/ 1H /pyridon	Beispiel 30 E

2059358

Produkt	Ausgangsstoff	Arbeitsweise	12671	Beispiel 30 E
3-(N-Phenylbenzamido)-2/ 1H /thiopyridon	3-Anilino-2/ 1H /pyridon trans-3-Styryl-2/ 1H /thiopyridon cis-3-Styryl-2/ 1H /thiopyridon 3-Phenyläthyl-2/ 1H /thiopyridon 3-Phenyläthinyl-2/ 1H /thiopyridon 3-Phenylthio-2/ 1H /thiopyridon 3-Phenylsulfinyl-2/ 1H /thiopyridon 3-Phenylsulfonyl-2/ 1H /thiopyridon 1-(2-Propinyl)-trans-3-(α -chlorostyryl)-2/ 1H /thiopyridon 1-Phenyl-trans-3-(α -chlorostyryl)-2/ 1H /thiopyridon 1,4-Dimethyl-3-phenoxy-2/ 1H /thiopyridon	Beispiel 30 E Beispiel 30 E	47	Beispiel 30 E

Die folgenden Beispiele sind repräsentativ für die erfundungsgemässen Mittel.

Beispiel 37

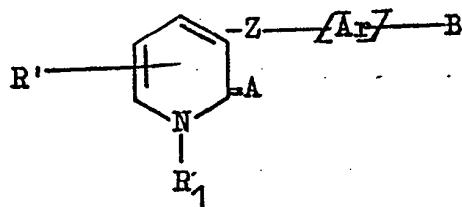
Eine Mischung aus 25, 100 oder 500 Teilen trans-3-(o-Chlorstyryl-2/¹H)pyridon und 25 Teilen Lactose wird mit der geeigneten Menge Wasser granuliert, und hierzu werden 100 Teile Maisstärke gegeben. Die Masse wird durch ein 16-Maschen-Sieb geschüttet. Die Körner werden bei einer Temperatur unterhalb 60° C getrocknet. Die trockenen Körner werden durch ein 16-Maschen-Sieb geschüttet, und mit 3,8 Teilen Magnesiumstearat vermischt. Sie werden dann zu für die orale Verabreichung geeigneten Tabletten gepresst.

Beispiel 38

Eine Mischung aus 50 Teilen 3-Phenoxy-2/¹H)pyridon, 3 Teilen des Calciumsalzes der Ligninsulfonsäure und 237 Teilen Wasser wird so lange in der Kugelmühle gemahlen, bis die Grösse praktisch aller Teilchen des Sulfons weniger als 10 Mikron beträgt. Die Suspension wird mit einer Lösung verdünnt, die 3 Teile Natriumcarboxymethylcellulose und 0,9 Teile des Butylesters der p-Hydroxy-benzoësäure in 300 Teilen Wasser enthält. Man erhält so eine wässrige Suspension, die sich für die orale Verabreichung für therapeutische Zwecke eignet.

Patentansprüche

(1) Verbindungen der Formel



in der bedeuten:

- A Sauerstoff oder Schwefel;
- Ar irgendeine benzoloide oder nicht-benzoloide, aromatenähnliche Struktur, die eine oder mehrere R-Substituenten enthält, die sich in irgendeiner Stellung am Ring befinden können;
- B Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Halogenalkyl, Aryl, Nitro, Amino, Acylamino, Alkylamino oder Dialkylamino;
- R' Wasserstoff oder Alkyl;
- Z $-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{C}=\text{C}-$;
- $-\text{O}-$,
- $-\text{NH}-$ oder
- $-\text{NR}''-$;
- R₁ Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxyalkyl, Aminoalkyl oder Dialkylaminoalkyl und
- R'' Alkyl, Aralkyl oder Acyl;
 und ihre nicht-toxischen, pharmazeutisch annehmbaren Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

A Sauerstoff;

Ar Phenyl;

B Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Halogenalkyl, Nitro, Amino, Alkylamino oder Di-alkylamino;

R' Wasserstoff;

Z $-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}=\text{CH}-$,

-O- oder

-NH-; und

R₁ Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Dialkyl-aminoalkyl

bedeuten.

3. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass

A Sauerstoff;

Ar Phenyl;

B Wasserstoff;

Z $-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}=\text{CH}-$,

-O- oder

-NH-; und

R₁ Wasserstoff

bedeuten.

4. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass

A Sauerstoff;

Ar Phenyl;

B Halogen;

Z $-\text{CH}=\text{CH}-$; und

R₁ Wasserstoff

bedeuten.

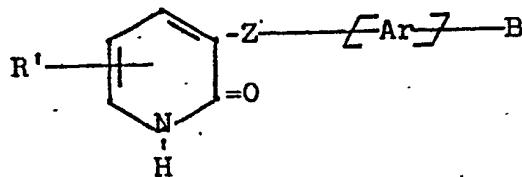
5. Verbindung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass Z -CH=CH- bedeutet, so dass sich 3-Styryl-2/ ^1H -pyridon ergibt.

6. Verbindung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass Z -O- bedeutet, so dass sich 3-Phenoxy-2/ ^1H -pyridon ergibt.

7. Verbindung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass Z -NH- bedeutet, so dass sich 3-Anilino-2/ ^1H -pyridon ergibt.

8. Verbindung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass B o-Chlor bedeutet, so dass sich 3-(o-Chlorstyryl)-2/ ^1H -pyridon ergibt.

9. Verfahren zum Herstellen von Verbindungen der Formel



in der bedeuten:

Ar irgendeine benzoloide oder nicht-benzoloide, aromatenähnliche Struktur, die einen oder mehrere R-Substituenten enthält, die sich in irgendeiner Stellung am Ring befinden können;

B Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Halogenalkyl, Aryl, Nitro, Amino, Acylamino, Alkylamino oder Dialkylamino;

R' Wasserstoff oder Alkyl;

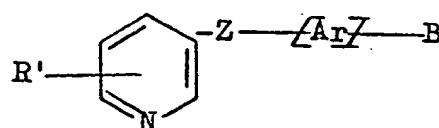
Z -CH₂-,
-CH₂CH₂-,
-CH=CH-,
-C≡C-,
-O-,
-NH- oder
-NR"-;

R" Alkyl, Aralkyl oder Acyl,

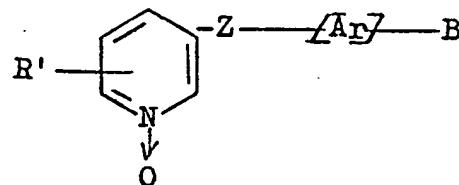
109824/2257

dadurch gekennzeichnet, dass man

(a) eine 3-substituierte Pyridinverbindung der Formel



in der die Symbole Ar, B, R' und Z die oben angegebenen Bedeutungen haben, in sauren Medien mit Peroxid unter Bildung einer N-Oxid-Verbindung der Formel



umgesetzt und

(b) das genannte N-Oxid zu dem 2-Pyridon umlagert.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass

Ar Phenyl;

B Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Halogenalkyl, Nitro, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino;

R' Wasserstoff; und

Z $-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}=\text{CH}-$,

$-\text{O}-$ oder

$-\text{NH}-$

bedeuten.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass Ar Phenyl;

B Wasserstoff; und

Z $-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}=\text{CH}-$,

$-\text{O}-$ oder

$-\text{NH}-$

bedeuten.

12. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet,

dass

Ar Phenyl;

B Halogen; und

Z $-\text{CH}=\text{CH}-$

bedeuten.

13. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,

dass Z $-\text{CH}=\text{CH}-$ bedeutet, so dass sich β -Styryl-

$2/\text{IH}/$ pyridon bildet.

14. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,

dass z $-\text{O}-$ bedeutet, so dass sich β -Phenoxy- $2/\text{IH}/$ -pyridon bildet.

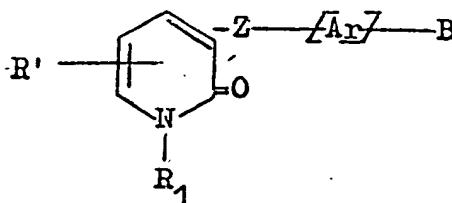
15. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,

dass Z $-\text{NH}-$ bedeutet, so dass sich β -Anilino- $2/\text{IH}/$ -pyridon bildet.

16. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet,

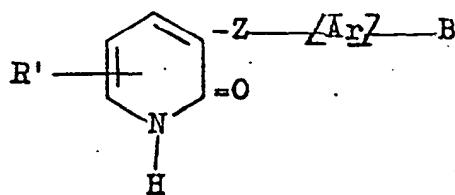
dass B o-Chlor bedeutet, so dass sich β -(o-Chlorstyryl)- $2/\text{IH}/$ -pyridon bildet.

17. Verfahren zum Herstellen von Verbindungen der Formel



in der bedeuten:

Ar irgendeine benzoloide oder nicht-benzoloide, aro-
 matenähnliche Struktur, die einen oder mehrere
 R-Substituenten enthält, die sich in irgendeiner
 Stellung am Ring befinden können;
B Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Hydroxy, Alkoxy,
 Halogenalkyl, Aryl, Nitro, Amino, Acylamino,
 Alkylamino oder Dialkylamino;
R' Wasserstoff oder Alkyl;
Z $-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{C}=\text{C}-$,
 $-\text{O}-$,
 $-\text{NH}-$ oder
 $-\text{NR}''-$;
R₁ Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxy-
 alkyl, Aminoalkyl oder Dialkylaminoalkyl; und
R'' Alkyl, Aralkyl oder Acyl,
 dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der
 Formel

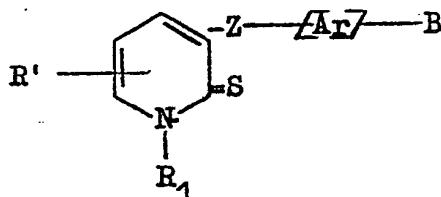


in der die Symbole Ar, B, R', Z und R" die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel

$R_1 Y$,

in der R_1 die oben angegebene Bedeutung hat und Y Halogen bedeutet, umgesetzt.

18. Verfahren zum Herstellen von Verbindungen der Formel



in der bedeuten:

Ar irgendeine benzoloide oder nicht-benzoloide, aromatenähnliche Struktur, die einen oder mehrere R-Substituenten enthält, die sich in irgendeiner Stellung am Ring befinden können;

B Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Halogenalkyl, Aryl, Nitro, Amino, Acylamino, Alkylamino oder Dialkylamino;

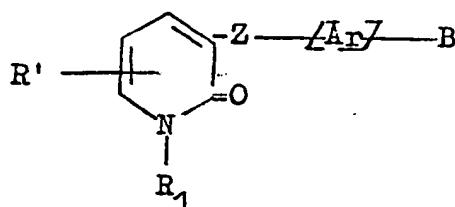
R' Wasserstoff oder Alkyl;

Z $-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{C}=\text{C}-$,
 $-\text{O}-$,

$-\text{NH}-$ oder
 $-\text{NR}''-$;

R_1 Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxyalkyl, Aminoalkyl oder Dialkylaminoalkyl; und

R" Alkyl, Aralkyl oder Acyl,
dadurch gekennzeichnet, dass man eine 2-Pyridon-Ver-
bindung der Formel



in der die Symbole Ar, B, R', Z und R₁ die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit Phosphorpentasulfid umgesetzt.

19. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet,
dass

Ar Phenyl;

B Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Hydroxy, Alkoxy,
Halogenalkyl, Nitro, Amino, Alkylamino oder Di-
alkylamino;

R' Wasserstoff;

Z -CH₂-,
-CH=CH-,
-O- oder
-NH-; und

R₁ Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Dialkyl-
aminoalkyl

bedeuten.

20. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet,
dass

Ar Phenyl;

B Wasserstoff;

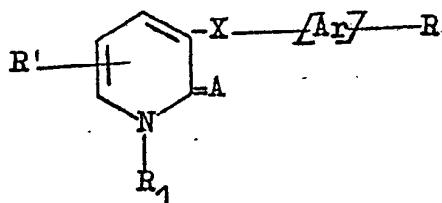
Z -CH₂-,
-CH=CH-,

-O- oder
 -NH-; und
 R₁ Wasserstoff
 bedeuten.

21. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet,
 dass

Ar Phenyl;
 B Halogen;
 Z -CH=CH; und
 R₁ Wasserstoff
 bedeuten.

22. Pharmazeutisches Präparat in Einheitsdosierungsform,
 das für die Verabreichung zur Linderung von Schmerzen,
 Fieber und/oder Entzündungen geeignet ist, enthaltend
 je Dosierungseinheit eine wirksame, nicht-toxische
 Menge innerhalb des Bereichs von etwa 5 bis 500 mg
 an mindestens einer Verbindung der Formel



in der bedeuten:

A Sauerstoff oder Schwefel;
 Ar irgendeine benzoloide oder nicht-benzoloide, aro-
 matenähnliche Struktur, die einen oder mehrere
 R-Substituenten enthält, die sich in irgendeiner
 Stellung an dem Ring befinden können;
 R Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Hydroxy, Alkoxy,
 Halogenalkyl, Aryl, Nitro, Amino, Acylamino,
 Alkylamino oder Dialkylamino;

R' Wasserstoff oder Alkyl;

X -CH₂-,

-CH₂CH₂-,

-CH=CH-,

-C≡C-,

-O-,

-S-,

-NH- oder

-NR^{II};

R₁ Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aryl, Hydroxyalkyl, Aminoalkyl oder Dialkylaminoalkyl; und

R" Alkyl, Aralkyl oder Acyl;

in Kombination mit einem pharmazeutischen Träger.

23. Mittel nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass

A Sauerstoff;

Ar Phenyl;

R Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Halogenalkyl, Nitro, Amino, Alkylamino oder Di-alkylamino;

R' Wasserstoff;

X -CH=CH-,

-O-,

-S-,

-NH-; und

R_1 Wasserstoff; Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Dialkylaminoalkyl;
bedeuten.

24. Mittel nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass

A Sauerstoff;

Ar Phenyl;

R Wasserstoff;

X $-\text{CH}=\text{CH}-$,

$-\text{O}-$,

$-\text{S}-$,

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}$

$-\text{S}-$ oder

$-\text{NH}-$; und

R_1 Wasserstoff

bedeuten.

25. Mittel nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass

A Sauerstoff;

Ar Phenyl;

R Halogen;

X $-\text{CH}=\text{CH}-$; und

R_1 Wasserstoff

bedeuten.

26. Mittel nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass

X $-\text{CH}=\text{CH}-$ bedeutet, so dass das Mittel 3-Styryl-2 $\text{[}^1\text{H}\text{]}\text{-}$ pyridon enthält.

27. Mittel nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass

X $-\text{O}-$ bedeutet, so dass das Mittel 3-Phenoxy-2 $\text{[}^1\text{H}\text{]}\text{-}$ pyridon enthält.

12671

60

2059358

28. Mittel nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass X -NH- bedeutet, so dass das Mittel 3-Anilino-2- IH -pyridon enthält.

29. Mittel nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass R o-Chlor bedeutet, so dass das Mittel 3-(o-Chlorstyryl)-2 IH pyridon enthält.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)